

HISTOMETRISCHE UNTERSUCHUNGEN  
VON BIOPSIEN DER LIPPENSPEICHELDRÜSEN  
ZUR QUANTITATIVEN BESTIMMUNG VON  
AUSFÜHRUNGSGANGSYSTEM-, ACINUS- UND  
INTERSTITIUMFLÄCHE

Diss. Erlangen

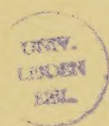
1903

von

GERHARD WILHELM

aus

HOHENBERG AN DER EGER







Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41546202\\_0099](https://archive.org/details/IA41546202_0099)

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik  
der Universität Erlangen-Nürnberg  
Direktor: Professor Dr. med. O. P. Hornstein

---

# HISTOMETRISCHE UNTERSUCHUNGEN VON BIOPSIEN DER LIPPENSPEICHELDRÜSEN ZUR QUANTITATIVEN BESTIMMUNG VON AUSFÜHRUNGSGANGSYSTEM-, ACINUS- UND INTERSTITIUMFLÄCHE

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Friedrich - Alexander - Universität  
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

GERHARD WILHELM

aus

HOHENBERG AN DER EGER

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät  
der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Prof. Dr. V. Becker

Referent: Prof. Dr. E. Haneke

Korreferent: Prof. Dr. O.P. Hornstein

Tag der mündlichen Prüfung: 02.05.1983

## MEINEN ELTERN



## INHALTSVERZEICHNIS

| A | EINLEITUNG                                                                                         | Seite |
|---|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
|   | 1. Bedeutung der kleinen Speicheldrüsen.....                                                       | 3     |
|   | 2. Hauptdiagnosegruppen der Biopsiefälle.....                                                      | 3     |
|   | 2.1. Das Sjögren-Syndrom.....                                                                      | 3     |
|   | 2.2. Glossodynie.....                                                                              | 5     |
|   | 2.3. Psychopharmaka-Therapie.....                                                                  | 6     |
|   | 3. Quantitative Analysen der kleinen Speicheldrüsen.....                                           | 7     |
|   | 4. Eigene Untersuchungen.....                                                                      | 8     |
| B | MATERIAL UND METHODE                                                                               |       |
|   | 1. Patientengut.....                                                                               | 9     |
|   | 1.1. Klinische Diagnosen der Biopsiefälle.....                                                     | 9     |
|   | 1.2. Alters- und Geschlechtsverteilung.....                                                        | 10    |
|   | 2. Meßanordnung.....                                                                               | 10    |
|   | 3. Meßmethode.....                                                                                 | 12    |
|   | 4. Zählen fokaler Infiltrate und Abschätzen ihrer Zellzahl.....                                    | 13    |
| C | ERGEBNISSE                                                                                         |       |
|   | 1. Vermessungsergebnisse.....                                                                      | 14    |
|   | 1.1. Erscheinungsbild der kleinen Speicheldrüsen.....                                              | 14    |
|   | 1.2. Gesamtvermessungswerte und Einteilung in vier Gruppen analog den histologischen Befunden..... | 14    |
|   | 1.3. Vergleich der Wertepaare Gangsystem - und Acinusfläche.....                                   | 20    |

|                                                                                     |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1.4. Histologische Gruppen.....                                                     | 22 |
| 1.4.1. Speicheldrüsen ohne patholo-<br>gischen Befund.....                          | 22 |
| 1.4.2. Atrophie.....                                                                | 25 |
| 1.4.3. Fokal obstruktive Sialadenitis...                                            | 26 |
| 1.4.4. Fokal lymphozytäre Sialade-<br>nitis.....                                    | 28 |
| 1.5. Statistische Auswertung auf Unterschei-<br>dung der einzelnen Mittelwerte..... | 29 |
| 2. Glossodynie.....                                                                 | 36 |
| 2.1. Alters- und Geschlechtsverteilung.....                                         | 36 |
| 2.2. Histologische Befunde.....                                                     | 37 |
| 2.3. Vermessungswerte.....                                                          | 37 |
| 3. Sjögren-Syndrom.....                                                             | 38 |
| 3.1. Alters- und Geschlechtsverteilung.....                                         | 38 |
| 3.2. Vermessungswerte.....                                                          | 39 |
| 3.3. Fokale Infiltrate.....                                                         | 40 |
| 4. Biopsien bei Psychopharmaka-Therapie.....                                        | 42 |
| D DISKUSSION.....                                                                   | 45 |
| E ZUSAMMENFASSUNG.....                                                              | 53 |
| F LITERATURVERZEICHNIS.....                                                         | 54 |

## EINLEITUNG

### 1. Bedeutung der kleinen Speicheldrüsen

Während über die großen Kopfspeicheldrüsen recht umfangreiche Kenntnisse vorliegen, sind diejenigen über die kleinen Speicheldrüsen relativ gering, obwohl gerade sie sehr leicht biopsiert werden können. Komplikationen, wie Fistelbildung oder Läsionen des N. facialis, die sich als Folge einer Parotisbiopsie einstellen können, sind bei der Gewebeentnahme der Lippenspeicheldrüsen nicht beschrieben worden. Systematische Untersuchungen über morphologische Veränderungen im histologischen Bild der kleinen Speicheldrüsen bei verschiedenen Erkrankungen liegen bis jetzt nur vereinzelt vor.

Auch die Angaben über den Anteil der kleinen Speicheldrüsen an der gesamten Speichelproduktion sind sehr unterschiedlich. In einer von Plattig 1973 aus der Literatur zusammengestellten Tabelle finden sich Werte von 29 und 45 Prozent für Ruhesekretion bzw. stimulierten Speichelfluß. Dawes' und Woods Untersuchungen 1973 erbrachten hierfür Ergebnisse von 7 bzw. 8 Prozent, während Hornstein 1981 kaum 1 Prozent angibt. Daß jedoch das Symptom Mundtrockenheit in erster Linie durch verminderte Ruhesekretion der kleinen Speicheldrüsen verursacht wird (Haneke 1981), zeigt ihre Wichtigkeit für die Aufrechterhaltung eines Speichelgleitfilms an der Schleimhautoberfläche. Weiterhin kommt den kleinen Speicheldrüsen eine besondere immunologische Bedeutung zu. Sie produzieren 30 - 35 Prozent der Immunglobuline der Gruppe IgA des Mundhöhlensekrets und besitzen eine 4 mal höhere IgA-Konzentration als die Glandula parotis (Crawford et al. 1975).



## 2. Hauptdiagnosegruppen der Biopsiefälle

### 2.1. Das Sjögren-Syndrom

Diese eindeutig zum rheumatoiden Formenkreis gehörende Autoimmunkrankheit, deren Symptomatik 1933 von Henrik Sjögren, einem schwedischen Ophthalmologen, als Syndrom beschrieben wurde, ist durch die klassische Trias Keratokonjunktivitis sicca, Xerostomie und eine Bindegewebskrankheit gekennzeichnet. Die dabei am häufigsten auftretende Kollagenose ist die rheumatoide Arthritis, jedoch auch Lupus erythematosus, progressive Sklerodermie, Dermatomyositis oder Polyarthritis nodosa kommen vor (Cummings 1971, Sapiro und Eisenberg 1978, Hornstein 1980, Takeda 1980). Für die klinische Diagnose müssen mindestens zwei der drei Hauptmerkmale vorzufinden sein, das Auftreten von Keratokonjunktivitis sicca und Xerostomie allein wird häufig als "Sicca-Syndrom" bezeichnet.

Viele Autoren berichten über ein gehäuftes Auftreten des Sjögren-Syndroms bei Frauen im postklimakterischen Alter (Chisholm und Mason 1968, Brands et al. 1969, Cummings 1971, Akin et al. 1975, Seifert und Donath 1976, Sapiro und Eisenberg 1978). Durch die besondere Affinität der Krankheit zu exokrinen Drüsenorganen und den daraus resultierenden Parenchymverlust leiden die Patienten hauptsächlich an Xerostomie, Xerophthalmie, gelegentlich auch an vaginaler Trockenheit oder Beteiligung der Schleimhäute des Respirationstraktes (chronische Bronchitis). Atrophische Gastritis, sekundärer Eisen- und Vitaminmangel durch Malabsorption sind häufige Begleiterscheinungen (Hornstein 1980).

Bei langjährigen Bestehen eines Sjögren-Syndroms ist auf die mögliche Entwicklung zu malignen lymphoproliferativen Systemerkrankungen zu achten. So kann sich im Ablauf einer chronischen myoepithelialen Sialadenitis ein malignes

Lymphom entwickeln (Donath und Seifert 1981). Cummings (1971) nennt weiterhin extraglanduläre Pseudolymphome, Retikulumsarkom oder Makroglobulinämie WALDENSTRÖM.

Für die Diagnostik eignen sich die Bestimmung der Speichelflußrate, Szintigraphie, Sialographie, Speichelanalyse und Speicheldrüsenbiopsie. Mittels Immunfluoreszenz lassen sich im Serum spezifische, gegen Bestandteile des Speicheldrangepithels gerichtete Antikörper nachweisen. Weitere Hinweise sind der positive Ausfall der Rheumafaktoren, der Nachweis antinucleärer Faktoren und Hypergammaglobulinämie (Donath und Seifert 1976).

Das pathologische Substrat der Parotisbiopsie besteht in einer chronischen, überwiegend lymphozytären Sialadenitis mit weitgehender Zerstörung der Drüsenacini, Gangektasien und Ausbildung charakteristischer myoepithelialer Zellinseln, die aus den Schaltstücken des Ausführungsgangsystems hervorgehen (Donath und Seifert 1972). Da nahezu die gleichen Veränderungen auch in den kleinen Speicheldrüsen nachweisbar sind, wird von vielen Autoren auf die vergleichsweise leichter zu gewinnende Biopsie dieser Drüsen als diagnostisches Hilfsmittel hingewiesen. Dabei wird besonders das Auftreten von fokalen lymphozytären Herden, die nach Beobachtungen von Chisholm et al. (1970), Davies et al. (1973) und Greenspan et al. (1974) normalerweise nicht in den kleinen Speicheldrüsen vorkommen, als Charakteristikum für das Vorliegen eines Sjögren-Syndroms gewertet (Chisholm und Mason 1968, Daniels et al. 1975, Tarpley et al. 1974, Sapiro und Eisenberg 1978). Myoepitheliale Inseln, wie in der Glandula parotis, wurden jedoch in Biopsien der kleinen Speicheldrüsen nur selten gefunden (Takeda 1980).

## 2.2. Glossodynie

Als Glossodynie werden alle Formen von Mißempfindungen der Zunge und der Mundschleimhaut bezeichnet. So können Sensationen wie Brennen, Schmerzen, Kribbeln, Jucken,

Stechen, aber auch schlechter Geschmack und, wie in etwa der Hälfte der Fälle, Mundtrockenheit auftreten. Den größten Anteil am Patientengut stellen Frauen im Klimakterium, wobei die Ätiologie dieser Symptome unklar ist. Viele Autoren versuchten, die Beschwerden auf organische Erkrankungen oder Mund- und Zungenschleimhautveränderungen zurückzuführen, auch psychische Aspekte wurden teilweise vermutet.

Haneke (1978, 1980) zeigte auf, daß als Ursache dieses Beschwerdekomples in erster Linie psychische Störungen und Erkrankungen infrage kommen. Bei 72 Glossodynien-Patienten waren keine für eine bestimmte Krankheit typischen Mund- oder Zungenschleimhautveränderungen zu finden, auch innere Erkrankungen waren erstaunlich selten als Grund der Mißempfindungen zu werten. Umfangreiche eigene und konsiliarische Untersuchungen ergaben, daß rund zwei Drittel dieser Glossodynien-Patienten an einer larvierten Depression litten, Schizophrenien und abnorme Persönlichkeitsentwicklungen waren weniger oft vorzufinden. Deshalb gestaltet sich die Behandlung der betroffenen Patienten relativ schwierig, wenn möglich, sollte ein Psychiater zur Therapie mit herangezogen werden.

### 2.3. Mundtrockenheit bei Psychopharmaka-Therapie

Zu den häufigsten Ursachen der chronischen Mundtrockenheit gehört die Langzeitmedikation mit antidepressiven Psychopharmaka und bestimmten Medikamenten gegen Bluthochdruck. Bei den Psychopharmaka handelt es sich um trizyklische Antidepressiva, überwiegend vom Imipramin- und Amitryptilin-Typ, deren anticholinerge Wirkung neben anderen Effekten die Mundtrockenheit hervorruft. Neuroleptika wirken antiadrenerg und können so die Speichelproduktion hemmen (Haneke 1980, Hornstein 1981).

Mundtrockenheit kann auch als körperliches Symptom einer Depression auftreten. Die Auswirkungen der Psychopharmaka-Therapie können dann das ursprüngliche Beschwerdebild der Xerostomie stark überlagern, so daß man schließlich nicht

mehr feststellen kann, ob der Patient wegen der relevanten Krankheitssymptomatik oder über die Nebenwirkungen der verabreichten trizyklischen Medikamente klagt (Loew 1960, Wolpert et al. 1980). Deshalb kann sich auch die Behandlung von Glossodynien-Patienten mit Psychopharmaka im einzelnen als problematisch erweisen, vor allem dann, wenn die antidepressive Wirkung erst nach der zu beobachteten Mundtrockenheit eintritt. Diese durch Psychopharmaka verursachte Xerostomie kann die brennenden Schmerzen erheblich verstärken (Haneke 1980).

### 3. Quantitative Analysen der kleinen Speicheldrüsen

Luhn, Donath und Haneke führten 1981 erstmals Vermessungen von Ausführungsgangsystem, Drüsenacini und Interstitium in Präparaten von kleinen LippenSpeicheldrüsen durch. Dabei wurde in mit Toluidinblau gefärbten Semidünnschnitten jeweils eine Einheitsfläche von 0,24 mm<sup>2</sup> analysiert. Es ergaben sich bei Vergleich der Mittelwerte in der Kontrollgruppe (Autopsiefälle) und in den beiden Gruppen mit klinischer Diagnose Glossodynie und Sjögren-Syndrom signifikante Unterschiede, besonders bei Acinus- und Interstitiumfläche.

Weitere quantitative Vermessungen der kleinen Speicheldrüsen betreffen ihren Kollagenanteil bei generalisierter Sklerodermie, der mit 37,7 %  $\pm$  10,7 % bedeutend höher lag, als in der Kontrollgruppe (13,7 %  $\pm$  4,7 %). Diese Ergebnisse wurden von einer Meßapparatur mit Photodetektoren ermittelt, die schwarz-weiß Photographien von mit Anilinblau gefärbten Drüsen auf eine bestimmte graue Farbintensität (=Kollagenfaseranteil) auswertete (Kazandjian et al. 1981).

#### 4. Eigene Untersuchungen

Mit Hilfe der vorliegenden Arbeit sollen weitere quantitative Aussagen über Ausführungsgangsystem, Acinus- und Interstitiumfläche von 100 Biopsien der kleinen Lippen-speicheldrüsen unter folgenden Gesichtspunkten gemacht werden:

- a. Ergeben sich aus der quantitativen Vermessung von Drüsenanteilen Kriterien für die Diagnose Sjögren-Syndrom oder Glossodynie?
- b. Gibt es signifikante Unterschiede bei den Vermessungsergebnissen in nach histologischen Befunden differenzierten Untergruppen?
- c. Sind Hinweise auf Altersveränderungen vorhanden?
- d. Lassen sich aus den Vermessungswerten Auswirkungen einer Psychopharmaka-Therapie ablesen?
- e. Zusätzlich soll das Auftreten von fokal lymphozytären Infiltraten in den Lippenspeicheldrüsen im Hinblick auf die Diagnose Sjögren-Syndrom betrachtet werden.

## MATERIAL UND METHODE

### 1. Patientengut

Zur Untersuchung gelangten 99 Biopsien der kleinen Speicheldrüsen der Unterlippe und 1 Biopsie der kleinen Speicheldrüsen der Oberlippe, die von 1979 bis 1980 in der Dermatologischen Universitätsklinik Erlangen aufgrund folgender Diagnosen entnommen worden waren.

#### 1.1. Tabelle 1: Klinische Diagnosen der Biopsiefälle

|                                             |     |
|---------------------------------------------|-----|
| GLOSSODYNIE                                 | 54  |
| MUNDTROCKENHEIT BEI PSYCHOPHARMAKA-THERAPIE | 18  |
| HYPERSALIVATION BEI PSYCHOPHARMAKA-THERAPIE | 1   |
| XEROSTOMIE                                  | 2   |
| SJÖGREN,- SICCA - SYNDROM                   | 22  |
| CHEILITIS GRANULOMATOSA                     | 1   |
| UNTER,- OBERLIPPENNARBE                     | 2   |
| Summe                                       | 100 |

Nach Fomalinfixierung der Biopsien wurden Paraffinschnitte von 4 µm Stärke mit Hämatoxylin-Eosin, PAS, PAS-Diastase, Hale, Kresylviolett und Methylgrün-Pyronin gefärbt.

- 1.2. Das Patientengut unterteilt sich in 24 männliche und 76 weibliche Patienten mit folgender Altersverteilung:

Tabelle 2: Alters- und Geschlechtsverteilung

| Altersgruppe | männlich | weiblich | insgesamt |
|--------------|----------|----------|-----------|
| 0 - 20       | 1        | 4        | 5         |
| 21 - 30      | 3        | 4        | 7         |
| 31 - 40      | 4        | 1        | 5         |
| 41 - 50      | 3        | 13       | 16        |
| 51 - 60      | 5        | 18       | 23        |
| 61 - 70      | 5        | 24       | 29        |
| 71 - 80      | 3        | 12       | 15        |
| Summe        | 24       | 76       | 100       |

2. Messanordnung

Die Meßanordnung bestand aus einem Lichtmikroskop mit Zeichentubus und einem M.O.P.-System (M.O.P.= Manuell ontischer Bildanalysator). Der M.O.P. ist ein elektronisches Zähl- und Speichersystem zur quantitativen Analyse licht- und elektronenmikroskopischer Bilder. Der Zeichentubus ermöglicht eine Auswertung der einzelnen Stichproben direkt am mikroskopischen Bild.

Das M.O.P.-System setzt sich zusammen aus einer elektronischen Zähl- und Speichereinheit, einer Gitterplatte und einem druck- oder optoelektrischen Stift. Zusätzlich benötigt man einen speziellen Leuchtkasten mit drehbarem Rundtisch, auf dem die M.O.P.-Gitterplatte montiert wird, um die Gitterlinien sichtbar zu machen.

Diese Platte besteht aus äquidistanten, hoch reflektierenden, aufgedampften Linien.  $90^\circ$  zu dem Feld reflektierender Linien ist ein gleiches Feld von Führungslinien angeordnet, so daß sich ein Quadratlinienraster ergibt, das eine Fläche von  $1 \text{ dm}^2$  bei je 32 Führungslinien in 1024 kleine Quadrate unterteilt.

Bringt man die Gitterplatte auf den Leuchtkasten, so erscheinen die Führungslinien weiß auf schwarzem Grund. Der Beobachter sieht also im Binokulartubus das Bild seines Präparates mit einem feinen weißen Linienraster.

Entlang den Führungslinien wird nun der optoelektrische Stift innerhalb der zu messenden Fläche geführt. Dabei ist das Schattenbild der Stiftspitze gut erkennbar. Mit jeder überfahrenden Querlinie wird ein Impuls ausgelöst, der an das Zähl- und Speichersystem weitergegeben wird. Jeder Impuls beinhaltet eines der 1024 Quadrate der Gitterplatte.

Dabei wurde die Verkleinerung, die das Raster bei der Projektion erfährt mit Hilfe eines auf einem Objektträger eingravierten Vergleichsmaßstabes errechnet.

So entsprach zum Beispiel bei den nachfolgenden gewählten Einstellungen 1 kleines Quadrat:

- bei 25-facher Vergrößerung einer Fläche  
von  $0,00398 \text{ mm}^2$

- bei 100-facher Vergrößerung einer Fläche  
von  $0,00064 \text{ mm}^2$

### 3. Messmethode

Für die histometrische Vermessung wurde je Patient ein Paraffinschnitt mit PAS-Färbung herangezogen und nach folgenden Parametern ausgewertet:

Gemessen wurde:

- a. Die Gesamtfläche aller angeschnittener Drüsenlappchen je Präparat  
(Vergrößerung 25 x)
- b. Die darin enthaltene Gesamtschnittfläche der sekretorischen Drüsenendstücke (Acini)  
(Vergrößerung 100 x)
- c. Die ebenfalls darin enthaltene Gesamtschnittfläche aller Gangstrukturen  
(Vergrößerung 100 x)

Die einzelnen Messungen wurden pro Präparat 3 bis 5 Mal durchgeführt, und daraus der Mittelwert errechnet. Aus der Differenz von Gesamtfläche minus Fläche von Acini und Gangstrukturen wurde die Fläche des interstitiellen Bindegewebes ermittelt. Da keine einheitliche Fläche vorhanden war, wurden die Ergebnisse des Flächenanteiles von Acini, Gangstrukturen und Interstitium in Prozentzahlen ausgedrückt. 100 % entspricht jeweils der Gesamtfläche aller angeschnittenen Drüsenlappchen pro Präparat.

In den Prozentwert des Interstitiums gehen neben Bestandteilen, wie zum Beispiel Bindegewebe, Blutgefäße, auch Veränderungen wie z.B. Fetteinlagerungen und die Flächen der Bindegewebshüllen und -septen ein. Da diese Komponente selbst nicht ermittelt, sondern aus einer Differenz errechnet wurde, und damit eine abhängige Größe dar-

stellt, werden später in der Hauptsache die gemessenen Größen "Gangstrukturenfläche" und "Acinusanteil" betrachtet.

Verändert sich zum Beispiel der Gangwert wenig, und verringert sich der Flächenanteil der sekretorischen Endstücke merklich, so vergrößert sich, davon abhängig, der Prozentsatz an Interstitium ungefähr um denselben Wert.

#### 4. Zählen fokaler Infiltraten und Abschätzen ihrer Zellzahl

Zusätzlich wurde in 18 Präparaten die Anzahl der fokalen Infiltrate ermittelt. Diese Foci wurden durch Zählen und Abschätzen der Zellzahlen in drei Gruppen unterteilt:

- a. Foci mit ca. 50 - 100 Infiltratzellen
- b. Foci mit ca. 100 - 1000 Infiltratzellen
- c. Foci mit über 1000 Infiltratzellen

Während erkennbare kleine Herde, die in der ersten Gruppe zusammengefaßt sind, zum Teil gezählt, zum Teil eingeschätzt wurden, erfolgte die Beurteilung größerer Foci mit Hilfe des M.O.P.-Systems. Im Groben wurden die Flächenquadrate dieser Zellakkumulationen gemessen und mit der gezählten Infiltratzellzahl eines unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Dichte ausgewählten Einzelquadrates multipliziert.

Diese Abschätzung erschien hinreichend, da eine genaue Abgrenzung vieler Herde zur Umgebung nicht möglich war, weil oft zusätzlich eine dichtzellige, diffuse Infiltration vorlag. Da unterschiedliche Flächen vorhanden waren, wurde die Focuszahl auf eine Einheitsfläche von 4 mm<sup>2</sup> umgerechnet.

## ERGEBNISSE

### 1. Vermessungsergebnisse

#### 1.1. Erscheinungsbild der kleinen Speicheldrüsen

Die kleinen Speicheldrüsen stellen sich dem Betrachter unter dem Mikroskop als ein aus mehreren Drüsenläppchen bestehendes, in der Submucosa der Lippenschleimhaut liegendes Gewebe dar. Die einzelnen angeschnittenen Drüsen, die durch eine bindegewebige Hülle vom umliegenden Gewebe abgegrenzt sind, unterteilen sich wiederum in kleinere Läppchen, die durch schmale Bindegewebssepten getrennt sind.

Die rundlichen Drüsenacini sind, bedingt durch Anschnittebene und Sekretionszyklus, in unterschiedlicher Größe sichtbar.

Das Gangsystem bietet ein vielfältiges Erscheinungsbild. In der Schnittebene findet man viele Variationen von quer- und längsgeschnittenen Speicheldrüsenengängen mit Lumen (Schaltstücke, Streifenstücke, interlobuläre Ausführungsgänge). Manchmal ist das Gangepithel nur tangential angeschnitten, so daß kein Lumen vorhanden ist. In vielen untersuchten Biopsieschnitten fand man ektatisch veränderte Ausführungsgänge vor.

Das Interstitium beinhaltet Bindegewebe, Blutgefäße und Nervensystem und in den vorliegenden Präparaten zum Teil einzelne Fettvakatwucherungen und zelluläre Infiltrate.

#### 1.2. Gesamtvermessungswerte und Einteilung in vier Gruppen, analog den histologischen Befunden.

Insgesamt wurden 100 Biopsien von Patienten mit den klinischen Diagnosen laut Tabelle 1 nach der oben angeführten Methode ausgewertet.

Die ausgemessene Gesamtschnittfläche betrug im Durchschnitt pro Präparat 5,737 mm<sup>2</sup> (Standardabweichung 3,113), wobei die Extremwerte bei 0,570 und 14,815 mm<sup>2</sup> lagen. Die mittleren Flächenanteile aller Schnitte lagen wie folgt:

|                |                                   |
|----------------|-----------------------------------|
| GANGSTRUKTUREN | 8,8 % (Standardabweichung 3,7%)   |
| ACINUSFLÄCHE   | 29,1 % (Standardabweichung 11,5%) |
| INTERSTITIUM   | 62,1 % (Standardabweichung 9,9%)  |

Die anschließende Unterteilung in 4 Gruppen erfolgte aufgrund der histologischen Befunderhebung. 18 Biopsien zeigten keine pathologischen Veränderungen auf, 14 mal herrschte das Bild einer Atrophie vor, 50 mal wurde die histologische Diagnose "fokal obstruktive Sialadenitis" gestellt und 18 Schnitte beinhalteten eine "fokal lymphozytäre Sialadenitis".

Tabelle 3: Übersicht über die histologischen Befunde

|                                              | männl. | weibl. | insges. |
|----------------------------------------------|--------|--------|---------|
| SPEICHELDRÜSEN OHNE<br>PATHOLOGISCHEN BEFUND | 8      | 10     | 18      |
| ATROPHIE                                     | -      | 14     | 14      |
| FOKAL OBSTRUKTIVE<br>SIALADENITIS            | 15     | 35     | 50      |
| FOKAL LYMPHOZYTÄRE<br>SIALADENITIS           | 1      | 17     | 18      |
| Summe                                        | 24     | 76     | 100     |

Tabelle 4: Einzelvermessungsergebnisse analog den oben differenzierten histologischen Gruppen.

| Speicheldrüsen ohne pathologischen Befund (n=18) |       |                 |                          |                            |                            |
|--------------------------------------------------|-------|-----------------|--------------------------|----------------------------|----------------------------|
|                                                  | Alter | mm <sup>2</sup> | Gang-<br>system<br>(in%) | Acinus-<br>fläche<br>(in%) | Inter-<br>stitium<br>(in%) |
| E.E.                                             | 56    | 5,622           | 6,1                      | 35,0                       | 58,9                       |
| W.M.                                             | 47    | 2,339           | 6,0                      | 35,0                       | 59,0                       |
| A.K.                                             | 45    | 5,722           | 7,5                      | 44,8                       | 47,7                       |
| I.B.                                             | 20    | 4,602           | 6,2                      | 46,5                       | 47,3                       |
| G.M.                                             | 25    | 5,399           | 3,6                      | 43,0                       | 53,4                       |
| P.S.                                             | 39    | 3,208           | 7,1                      | 42,6                       | 50,3                       |
| H.A.                                             | 54    | 2,176           | 9,5                      | 35,8                       | 54,7                       |
| H.K.                                             | 42    | 7,647           | 3,3                      | 48,6                       | 48,1                       |
| K.H.                                             | 22    | 5,363           | 6,0                      | 58,5                       | 35,5                       |
| A.A.                                             | 20    | 4,829           | 6,7                      | 45,8                       | 47,5                       |
| B.E.                                             | 42    | 5,774           | 4,8                      | 31,0                       | 64,2                       |
| K.A.                                             | 29    | 7,834           | 4,0                      | 39,3                       | 56,7                       |
| T.U.                                             | 26    | 10,233          | 3,2                      | 48,8                       | 48,0                       |
| G.A.                                             | 17    | 4,678           | 3,0                      | 55,6                       | 41,4                       |
| B.H.                                             | 52    | 10,161          | 3,3                      | 46,5                       | 50,2                       |
| D.M.                                             | 35    | 11,847          | 5,0                      | 46,5                       | 48,5                       |
| L.J.                                             | 29    | 7,316           | 2,2                      | 44,7                       | 53,1                       |
| L.H.                                             | 27    | 1,885           | 5,2                      | 39,7                       | 55,1                       |

Tabelle 4: Fortsetzung

| Speicheldrüsen mit Atrophie (n=14)    |       |                 |                          |                            |                            |
|---------------------------------------|-------|-----------------|--------------------------|----------------------------|----------------------------|
|                                       | Alter | mm <sup>2</sup> | Gang-<br>system<br>(in%) | Acinus-<br>fläche<br>(in%) | Inter-<br>stitium<br>(in%) |
| E.M.                                  | 72    | 1,530           | 12,8                     | 18,0                       | 69,2                       |
| G.A.                                  | 64    | 4,463           | 12,6                     | 15,1                       | 72,3                       |
| P.J.                                  | 67    | 1,486           | 12,5                     | 29,3                       | 58,2                       |
| M.E.                                  | 59    | 2,152           | 11,4                     | 25,7                       | 62,9                       |
| B.E.                                  | 71    | 2,403           | 14,8                     | 26,2                       | 59,0                       |
| L.L.                                  | 65    | 4,499           | 12,5                     | 35,8                       | 51,7                       |
| K.G.                                  | 56    | 2,279           | 11,6                     | 23,5                       | 64,9                       |
| S.E.                                  | 67    | 3,817           | 7,4                      | 32,1                       | 60,5                       |
| T.A.                                  | 47    | 3,518           | 7,8                      | 38,9                       | 53,3                       |
| L.H.                                  | 67    | 0,570           | 14,0                     | 20,9                       | 65,1                       |
| H.M.                                  | 65    | 9,356           | 11,7                     | 29,2                       | 59,1                       |
| K.E.                                  | 58    | 8,193           | 9,3                      | 32,2                       | 58,5                       |
| S.E.                                  | 46    | 6,905           | 11,0                     | 31,3                       | 57,7                       |
| G.D.                                  | 68    | 3,431           | 10,2                     | 21,4                       | 68,4                       |
| Fokal obstruktive Sialadenitis (n=50) |       |                 |                          |                            |                            |
| K.E.                                  | 55    | 1,231           | 16,7                     | 24,3                       | 59,0                       |
| B.E.                                  | 59    | 5,969           | 13,2                     | 10,7                       | 76,1                       |
| N.F.                                  | 53    | 4,662           | 6,8                      | 41,4                       | 51,8                       |
| J.K.                                  | 54    | 7,396           | 11,0                     | 34,1                       | 54,9                       |
| H.E.                                  | 76    | 11,193          | 8,0                      | 12,5                       | 79,5                       |
| G.M.                                  | 73    | 4,120           | 14,0                     | 16,3                       | 69,7                       |
| S.M.                                  | 71    | 0,653           | 8,9                      | 40,1                       | 51,0                       |
| F.P.                                  | 65    | 1,984           | 8,4                      | 16,1                       | 75,5                       |
| S.E.                                  | 74    | 2,873           | 7,7                      | 14,6                       | 77,7                       |
| K.M.                                  | 49    | 2,809           | 7,4                      | 19,7                       | 72,8                       |
| K.K.                                  | 61    | 7,949           | 5,7                      | 26,0                       | 86,3                       |
| H.A.                                  | 66    | 3,068           | 11,3                     | 26,2                       | 62,5                       |
| H.A.                                  | 69    | 7,862           | 7,4                      | 17,5                       | 75,1                       |

Tabelle 4: Fortsetzung

|      | Alter | mm <sup>2</sup> | Gang-<br>system<br>(in%) | Acinus-<br>fläche<br>(in%) | Inter-<br>stitium<br>(in%) |
|------|-------|-----------------|--------------------------|----------------------------|----------------------------|
| D.L. | 48    | 5,547           | 2,9                      | 34,6                       | 62,5                       |
| A.A. | 56    | 5,184           | 9,2                      | 27,0                       | 63,8                       |
| E.K. | 57    | 4,048           | 10,5                     | 9,0                        | 80,5                       |
| A.A. | 41    | 6,071           | 11,3                     | 23,0                       | 65,7                       |
| K.A. | 56    | 12,840          | 11,8                     | 15,2                       | 73,0                       |
| W.H. | 68    | 6,490           | 10,9                     | 27,6                       | 61,5                       |
| G.A. | 47    | 5,662           | 8,6                      | 33,9                       | 57,5                       |
| S.L. | 61    | 5,756           | 14,0                     | 24,0                       | 62,0                       |
| G.A. | 77    | 9,153           | 9,3                      | 26,0                       | 64,7                       |
| S.P. | 53    | 8,169           | 7,8                      | 38,8                       | 53,4                       |
| H.R. | 74    | 6,049           | 5,4                      | 41,7                       | 52,9                       |
| B.J. | 41    | 12,257          | 6,1                      | 38,1                       | 55,8                       |
| S.J. | 40    | 10,982          | 7,4                      | 35,8                       | 56,8                       |
| B.I. | 36    | 7,085           | 4,3                      | 35,2                       | 60,5                       |
| M.B. | 58    | 9,320           | 6,0                      | 19,5                       | 74,5                       |
| L.G. | 20    | 1,937           | 4,1                      | 35,4                       | 60,5                       |
| H.M. | 52    | 4,048           | 5,8                      | 43,7                       | 50,5                       |
| W.A. | 61    | 14,815          | 7,9                      | 36,3                       | 55,8                       |
| N.B. | 61    | 4,196           | 6,4                      | 15,0                       | 78,6                       |
| G.H. | 43    | 2,805           | 11,2                     | 38,9                       | 49,9                       |
| F.M. | 65    | 2,797           | 11,8                     | 22,4                       | 65,8                       |
| D.A. | 67    | 4,566           | 15,9                     | 25,2                       | 59,9                       |
| E.A. | 73    | 11,265          | 8,1                      | 30,8                       | 61,1                       |
| M.N. | 61    | 1,407           | 10,1                     | 23,5                       | 66,4                       |
| B.G. | 79    | 10,304          | 11,6                     | 26,0                       | 62,4                       |
| K.I. | 67    | 4,184           | 11,3                     | 37,7                       | 51,0                       |
| S.W. | 34    | 6,411           | 3,8                      | 41,7                       | 54,5                       |
| G.R. | 67    | 7,240           | 8,9                      | 35,2                       | 55,9                       |
| W.G. | 16    | 8,464           | 4,8                      | 37,5                       | 57,7                       |
| L.G. | 61    | 9,356           | 8,8                      | 27,8                       | 63,4                       |

Tabelle 4: Fortsetzung

|                                        | Alter | mm <sup>2</sup> | Gang-<br>system<br>(in%) | Acinus-<br>fläche<br>(in%) | Inter-<br>stitium<br>(in%) |
|----------------------------------------|-------|-----------------|--------------------------|----------------------------|----------------------------|
| G.J.                                   | 79    | 3,487           | 12,9                     | 23,7                       | 63,4                       |
| O.F.                                   | 69    | 2,662           | 12,9                     | 21,3                       | 65,8                       |
| W.J.                                   | 52    | 6,324           | 4,6                      | 37,1                       | 58,3                       |
| G.E.                                   | 64    | 1,343           | 20,3                     | 18,0                       | 61,7                       |
| G.H.                                   | 57    | 8,535           | 10,2                     | 34,9                       | 54,9                       |
| Z.I.                                   | 49    | 6,961           | 8,5                      | 36,8                       | 54,7                       |
| M.M.                                   | 50    | 8,189           | 7,8                      | 32,6                       | 59,6                       |
| Fokal lymphozytäre Sialadenitis (n=18) |       |                 |                          |                            |                            |
| S.M.                                   | 49    | 5,571           | 10,8                     | 28,0                       | 61,2                       |
| W.H.                                   | 47    | 4,288           | 11,5                     | 23,9                       | 64,6                       |
| W.E.                                   | 59    | 8,806           | 14,7                     | 12,0                       | 73,3                       |
| S.H.                                   | 51    | 7,352           | 6,1                      | 25,5                       | 68,4                       |
| H.B.                                   | 69    | 6,557           | 7,9                      | 10,4                       | 81,7                       |
| M.R.                                   | 26    | 2,638           | 2,3                      | 17,5                       | 80,2                       |
| T.L.                                   | 67    | 7,858           | 9,1                      | 4,3                        | 86,6                       |
| S.B.                                   | 80    | 11,970          | 8,5                      | 11,8                       | 79,7                       |
| K.G.                                   | 73    | 9,117           | 10,7                     | 25,9                       | 63,4                       |
| W.M.                                   | 63    | 3,861           | 9,0                      | 23,3                       | 67,7                       |
| B.J.                                   | 70    | 6,415           | 8,6                      | 13,9                       | 77,5                       |
| T.K.                                   | 75    | 1,829           | 16,3                     | 4,4                        | 79,3                       |
| R.E.                                   | 62    | 4,726           | 14,8                     | 16,2                       | 69,0                       |
| K.R.                                   | 62    | 3,303           | 14,8                     | 11,3                       | 73,9                       |
| F.A.                                   | 58    | 9,320           | 3,8                      | 33,6                       | 62,6                       |
| K.M.                                   | 77    | 3,909           | 14,0                     | 24,4                       | 61,6                       |
| B.M.                                   | 55    | 2,259           | 10,4                     | 24,0                       | 65,6                       |
| A.H.                                   | 60    | 4,993           | 7,0                      | 20,2                       | 72,8                       |

Tabelle 5: Zusammenstellung der Durchschnittsergebnisse der 4 Gruppen. Die Standardabweichungen sind in Klammern angegeben.

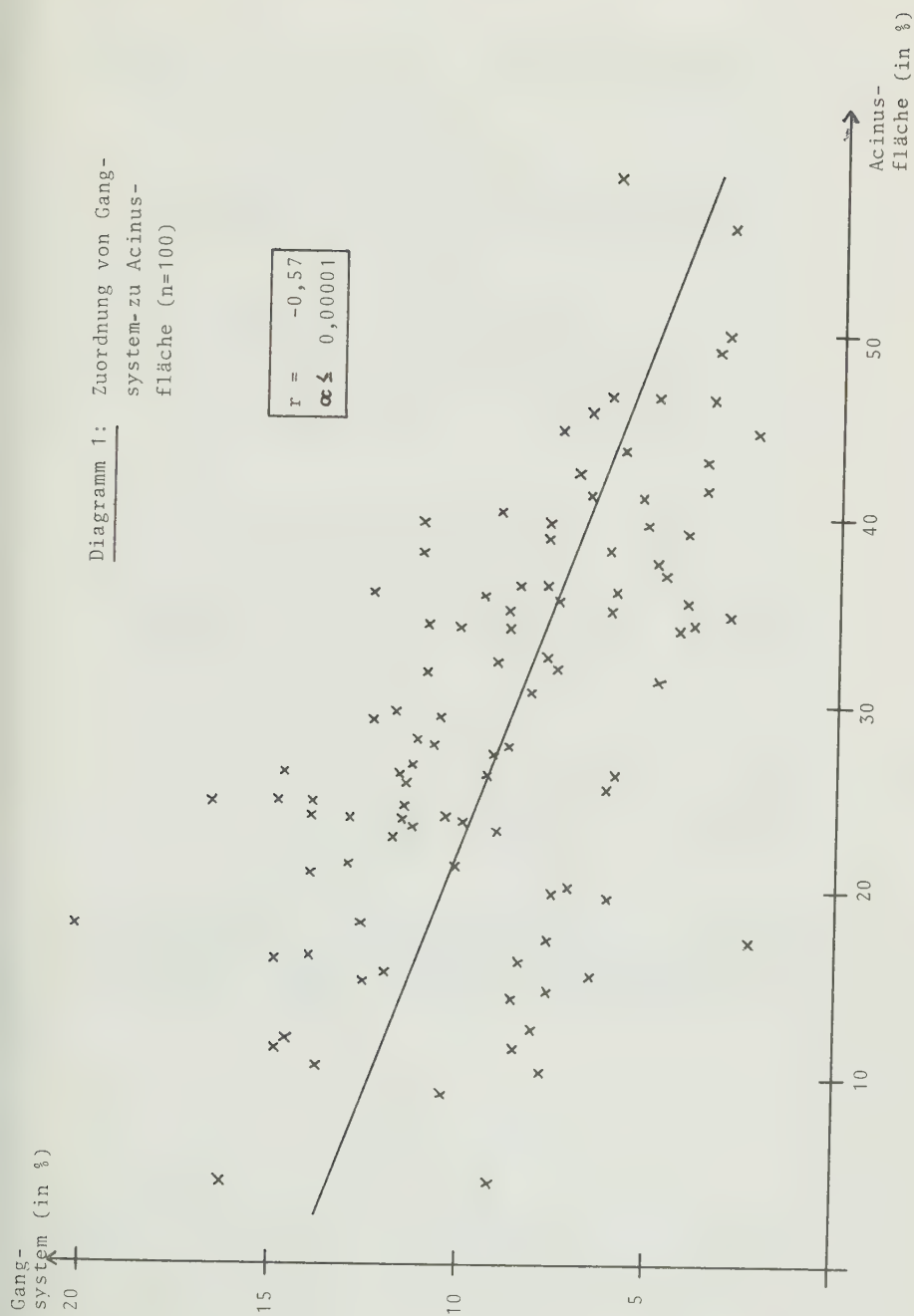
|                                                   | Gangstruk-<br>turen<br>(in %) | Acinus-<br>fläche<br>(in %) | Inter-<br>stitium<br>(in %) | An-<br>zahl<br>(=n) |
|---------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------------|
| Speicheldrüsen<br>ohne pathologi-<br>schen Befund | 5,1<br>(1,9)                  | 43,8<br>(7,1)               | 51,1<br>(6,7)               | 18                  |
| Atrophie                                          | 11,4<br>(2,1)                 | 27,1<br>(6,8)               | 61,5<br>(5,9)               | 14                  |
| Fokal obstruk-<br>tive Sialade-<br>nitis          | 9,2<br>(3,5)                  | 28,2<br>(9,4)               | 62,6<br>(8,6)               | 50                  |
| Fokal lymphozy-<br>täre Sialade-<br>nitis         | 10,0<br>(3,9)                 | 18,4<br>(8,3)               | 71,6<br>(7,8)               | 18                  |

### 1.3. Vergleich aller Wertepaare: Gangsystem - Acinusfläche

Bei Vergleich der Wertepaare Gangsystem - Acini (Diagramm 1), ergab sich, daß in den Fällen mit erniedrigten Acinusflächenanteil der Flächenanteil der Gangstrukturen ansteigt. Dieses Ergebnis ließ sich statistisch sichern.

Es wurde ein Korrelationskoeffizient von  $r = -0,57$  errechnet, was bei einer Fallzahl von  $n=100$  bedeutet, daß ein hoher Acinusflächenanteil mit einem niedrigem Gangflächenanteil korreliert und sich bei Abnahme der Drüsenendstücke der Anteil der Ausführungsgänge an der Schnittfläche vermehrt. Dabei ist  $r$  bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit  $\alpha \leq 0,00001$  signifikant von Null verschieden.

Diagramm 1: Zuordnung von Gang-  
system-zu Acinus-  
fläche (n=100)



#### 1.4. Histologische Gruppen

##### 1.4.1. Speicheldrüsen ohne pathologischen Befund

Bei 18 der 100 Lippenbiopsien wurden histologisch in den angeschnittenen Drüsenläppchen der kleinen Speicheldrüsen keine pathologischen Veränderungen festgestellt. Sie betrafen 8 Glossodynepatienten, je einem Fall mit Verdacht auf Cheilitis granulomatosa und Xerostomie, 2 Biopsien aus Anlaß einer Unter-, bzw. Oberlippennarbe, 3 Fälle von Mundtrockenheit bei Psychopharmaka-Therapie, sowie 3 Patienten mit dem klinischen Verdacht auf Sjögren-Syndrom.

Die quantitative Analyse ergab eine durchschnittliche Acinusfläche von 43,8 % (Standardabweichung 7,1 %), wobei sich der höchste gemessene Wert auf 58,4 % belief. Die Gangstrukturen nahmen im Mittel 5,1 % (Standardabweichung 1,9 %) und Interstitium 50,1 % (Standardabweichung 6,7 %) des Gesamtparenchyms ein.

Setzt man die ermittelten Werte in Beziehung zum Alter der Patienten (Durchschnittsalter 34,8 Jahre), so ergibt sich ein kontinuierlicher Rückgang an Acinusfläche von 55,6 % im 2. Lebensjahrzehnt auf 39,1 % im 6. Lebensjahrzehnt (Tabelle 6, Diagramm 2).

Der Korrelationskoeffizient  $r$  zwischen Alter und Acinusfläche betrug -0,59 und war bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit  $\alpha \leq 0,0047$  signifikant von Null verschieden.

Umgekehrt vermehrte sich die Fläche der Gangstrukturen von 3 % auf durchschnittlich 6,3 % der Läppchenfläche (Tabelle 5, Diagramm 3).

Der errechnete Korrelationskoeffizient  $r = 0,35$  ist jedoch bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit  $\alpha \leq 0,080$  nicht unter der 5 % - Signifikanzgrenze von Null verschieden.

Daß sich wegen der Abhängigkeit selbstverständlich im selben Zeitraum der Prozentanteil an Interstitium vermehrt (von 41,4 % auf 54,6 %), braucht nicht näher erläutert zu werden.

Tabelle 6: Durchschnittsvermessungswerte aufgeteilt nach Altersgruppen

| Altersgruppe<br>(in Jahren) | Gangsystem<br>(in %) | Acinusfläche<br>(in %) | Intersti-<br>tium (in %) |
|-----------------------------|----------------------|------------------------|--------------------------|
| unter 20 (n=1)              | 3,0                  | 55,6                   | 41,4                     |
| 20 - 30 (n=8)               | 4,6                  | 45,8                   | 49,6                     |
| 30 - 40 (n=2)               | 6,0                  | 44,6                   | 49,4                     |
| 40 - 50 (n=4)               | 5,4                  | 39,8                   | 54,8                     |
| 50 - 60 (n=3)               | 6,3                  | 39,1                   | 54,6                     |

Diagramm 2: Zuordnung der Acinusfläche zum jeweiligen Alter der Patienten (n=18)

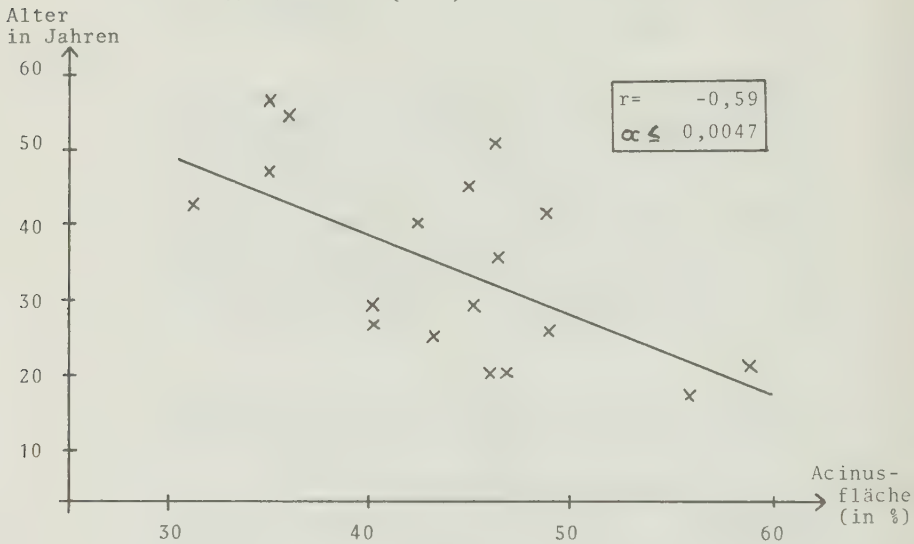
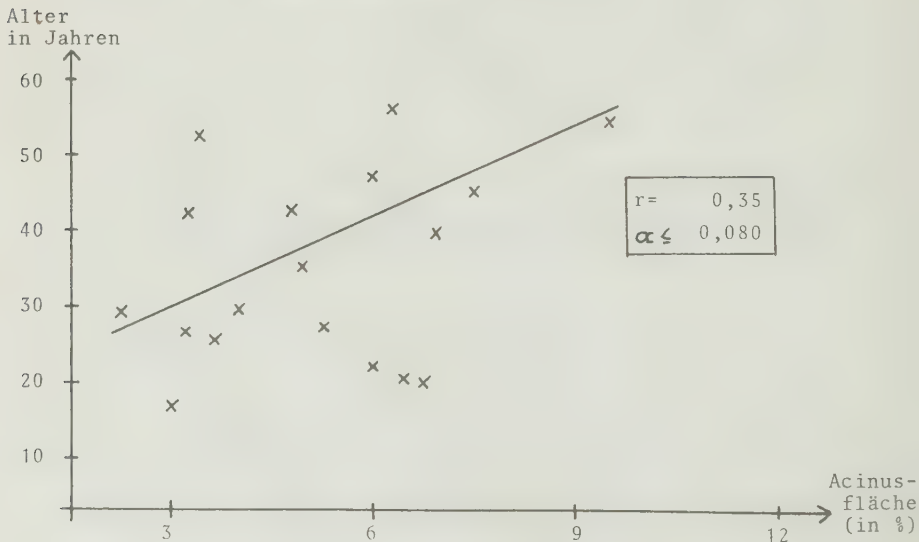


Diagramm 3: Zuordnung der Gangstrukturenfläche in Prozent zum jeweiligen Alter der Patienten (n=18)



#### 1.4.2. Biopsien mit der histologischen Diagnose Atrophie

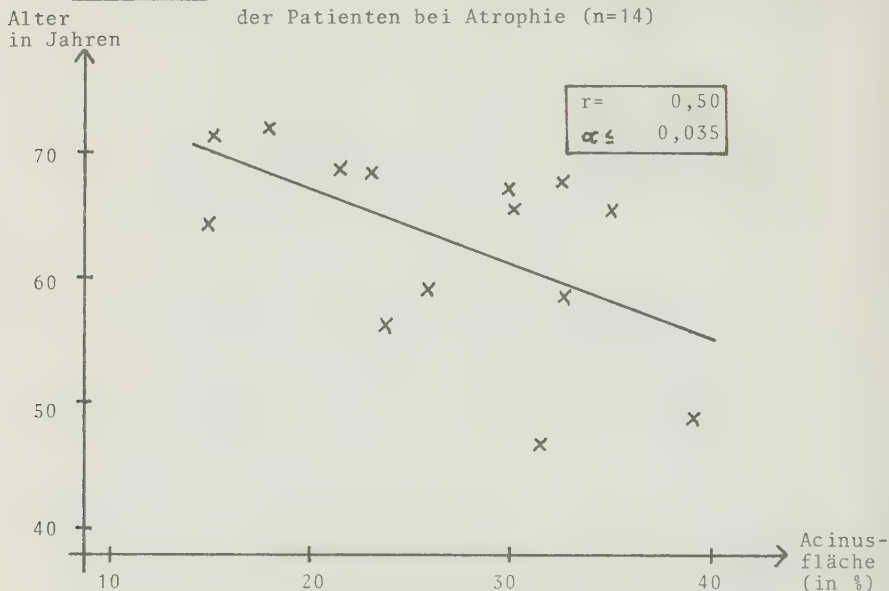
Bei 14 der 100 Präparate wurde eine auffällige Atrophie der kleinen Lippenspeicheldrüsen ohne nennenswerte Entzündung festgestellt. Die Atrophie kommt im Allgemeinen durch eine Vermehrung des Bindegewebes auf Kosten der sekretorischen Endstücke zustande (Haneke 1981).

Die klinischen Diagnosen lauteten Glossodynie (11 mal), sowie Verdacht auf Sjögren-Syndrom (2 mal) und Mundtrockenheit bei Psychopharmaka-Therapie (1 mal). Alle 14 Biopsien waren bei weiblichen Patienten mit einem mittleren Alter von 62,3 Jahren entnommen worden.

Die Vermessung ergab eine durchschnittliche Acinusfläche von 27,1 % (Standardabweichung 6,8 %), wobei aber neben der Zunahme des Interstitiumanteils auf 61,5 % (Standardabweichung 6,0 %) auch eine Vermehrung der Gangschnittfläche auf den höchsten Durchschnittswert aller 4 Gruppen von 11,4 % (Standardabweichung 2,1 %) zu vermerken war.

Auch in dieser Untergruppe konnte eine Beziehung zwischen Alter und Drüsenanteil an Acinusfläche festgestellt werden (Diagramm 4). Es wurde ein Korrelationskoeffizient  $r = -0,50$  errechnet, was bei einer Fallzahl von  $n=14$  bedeutet, daß mit zunehmenden Alter ein Rückgang der sekretorischen Endstücke zu beobachten war. Dabei ist  $r$  bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit  $\alpha \leq 0,0035$  signifikant von Null verschieden.

Diagramm 4: Zuordnung der Acinusfläche zum jeweiligen Alter der Patienten bei Atrophie (n=14)



#### 1.4.3. Fokal obstruktive Sialadenitis

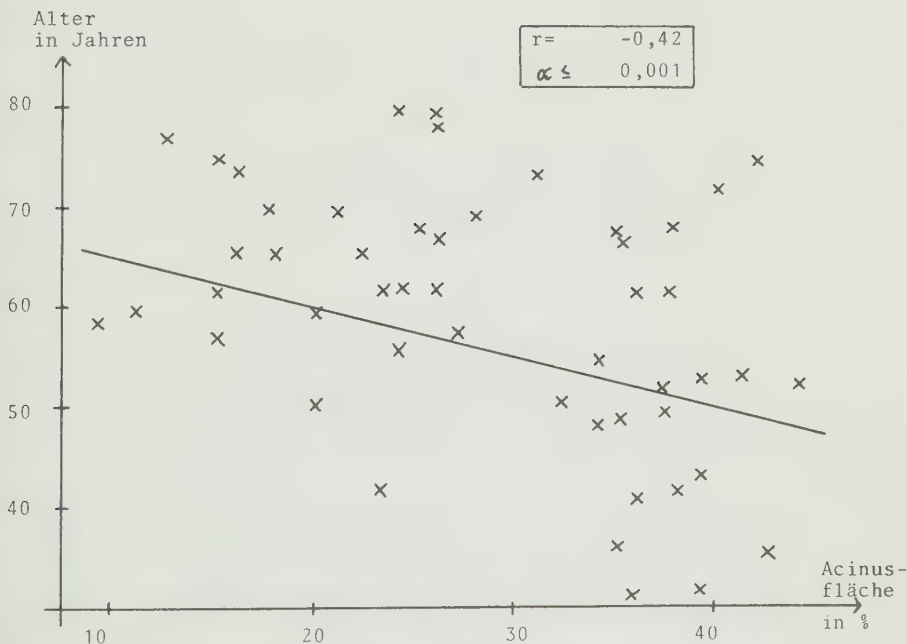
In der Hälfte der Fälle bestand eine fokal obstruktive Sialadenitis (n=50). Diese führt zu einer mehr oder weniger dichten, diffusen, lymphoplasmazytären Infiltration und einer deutlichen (fokalen) Bindegewebsvermehrung mit Atrophie der Acini, wogegen die Gangstrukturen eher proliferieren (Haneke 1981).

Bei einem Gesamtdurchschnittsalter von 57,7 Jahren waren 15 männliche und 35 weibliche Patienten mit den klinischen Diagnosen Glossodynie (29 mal), Mundtrockenheit bei Psychopharmaka-Therapie (14 mal), Sjögren-Syndrom (5 mal), sowie Xerostomie und Hypersalivation bei Psychopharmaka-Therapie (je 1 mal ) erfaßt.

Die Vermessungswerte gleichen denen der Gruppe "Atrophie". Die mittlere Acinusfläche betrug 28,2 % (Standardabweichung 9,4 %), die Durchschnittswerte des Gangsystems und des Interstitiums lagen bei 9,2 % (Standardabweichung 3,5 %) bzw. bei 62,6 % (Standardabweichung 8,6 %).

Der Korrelationskoeffizient  $r$  zwischen Alter und Acinusfläche betrug  $-0,42$ , was bei einer Fallzahl von  $n=50$  bedeutet, daß sich auch in dieser Gruppe der Flächenanteil der sekretorischen Endstücke im Alter reduziert. Dabei ist  $r$  bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit  $\alpha \leq 0,001$  signifikant von Null verschieden.

Diagramm 5: Zuordnung von Alter und Acinusfläche bei fokaler obstruktiver Sialadenitis ( $n=50$ ).



#### 1.4.4. Fokal lymphozytäre Sialadenitis

In 18 Biopsiefällen wurde eine fokal lymphozytäre Sialadenitis beobachtet. Dort herrschen dichte, meist relativ umschriebene Infiltrate vor. Zusätzlich fanden sich in allen Präparaten diffuse, zum Teil äußerst dichtzellige lymphozytäre Infiltrate. Dies führte zu einem starken Rückgang der sekretorischen Drüsenendstücke. In besonders betroffenen Einzelläppchen waren zum Teil fast keine Drüsenacini mehr zu finden. In nur wenigen Schnitten waren leichte Fettvakatwucherungen erkennbar.

Die klinische Diagnose lautete Sjögren- bzw. Sicca-Syndrom (12 mal) oder Glossodynie (6 mal). Das Durchschnittsalter der 17 weiblichen und des 1 männlichen Patienten lag bei 61,3 Jahren.

Während sich der Wert der Gangstrukturenfläche mit 10,0 % (Standardabweichung 3,9 %) nur unwesentlich von denen der Gruppe "Atrophie" und "fokal obstruktive Sialadenitis" unterschied, ergab sich die niedrigste mittlere Acinusfläche von 18,4 % (Standardabweichung 8,3 %). Dementsprechend lag natürlich der Mittelwert der Interstitiumfläche mit 71,6 % (Standardabweichung 7,8 %) am höchsten.

Bei Vergleich von Alter und Acinusfläche wurde ein Korrelationskoeffizient von -0,34 errechnet, das heißt, es ließ sich bei einer Fallzahl von  $n=18$  statistisch kein Zusammenhang wie in den anderen 3 Gruppen beschreiben (Irrtumswahrscheinlichkeit  $\alpha \leq 0,084$ ).

### 1.5. Statistische Auswertung auf Unterscheidung der einzelnen Mittelwerte

Die Diagramme 6,7 und 8 geben eine Übersicht über die gewonnenen Werte. Aufstellung 8, in der die Prozentangaben des Interstitiumanteils aufgetragen sind, verhält sich dabei in etwa spiegelbildlich zum Diagramm der Acinuswerte (Diagramm 7).

Das aufgeführte Zahlenmaterial wurde einer statistischen Auswertung unterzogen. <sup>1)</sup> Eine Varianzanalyse sollte Aussagen über signifikante Unterschiede der Mittelwerte in den entsprechenden 4 Untergruppen, hauptsächlich von Gangsystem und Acinusfläche machen.

Die Varianzanalyse für 4 Gruppen zeigte, daß sich diese Durchschnittswerte sowohl beim Ausführungsgangsystem, als auch bei der Fläche der sekretorischen Endstücke ( und deshalb auch beim Interstitium ) signifikant unterscheiden (Signifikanz  $\alpha$  jeweils  $\leq 0,001$ ).

-----

Für Tabelle 7 und 8 sowie für die Diagramme 6,7,8,9,10 und 11 werden folgende Abkürzungen verwendet:

S.o.p.B. = Speicheldrüsen ohne pathologischen Befund

A = Atrophie

F.O.S. = Fokal obstruktive Sialadenitis

F.L.S. = Fokal lymphozytäre Sialadenitis

-----

<sup>1)</sup> Sämtliche statistische Auswertungen wurden im Institut für medizinische Statistik und Dokumentation (IMSD) der Universität Erlangen-Nürnberg, Vorstand Prof. Dr. med. L. Horbach, durchgeführt.

Um herauszufinden, zwischen welchen Gruppen diese Unterschiede bestehen, wurde nach dem Prinzip der linearen Kontraste von Scheffe eine Prüfgröße  $\hat{F}$  berechnet, die mit den entsprechenden Werten der F-Verteilung in Tabellen verglichen wurde. Die Tabellenwerte lauten (aus M. Reinfeldt, U. Tränkle: Signifikanztabellen statistischer Testverteilungen) :

$$F(3,96; \alpha \leq 0,05) = 2,70$$

$$F(3,96; \alpha \leq 0,01) = 3,99$$

Tabelle 7, bzw. 8, gibt eine Übersicht der einzelnen berechneten  $\hat{F}$ -Werte zwischen den 4 jeweiligen Gruppen bei Gang- und Acinusfläche.

Tabelle 7:  $\hat{F}$ -Werte bei der Fläche des Gangsystems.

|          | S.o.p.B. | A            | F.O.S.      | F.L.S.      |
|----------|----------|--------------|-------------|-------------|
| S.o.p.B. | ---      | <u>10,03</u> | <u>7,08</u> | <u>7,01</u> |
| A        |          | ---          | 1,73        | 0,48        |
| F.O.S.   |          |              | ---         | 0,30        |
| F.L.S.   |          |              |             | ---         |

Tabelle 8:  $\hat{F}$ -Werte bei der Acinusfläche

|          | S.o.p.B. | A           | F.O.S.       | F.L.S.       |
|----------|----------|-------------|--------------|--------------|
| S.o.p.B. | ---      | <u>9,99</u> | <u>14,71</u> | <u>26,64</u> |
| A        |          | ---         | 0,06         | <u>2,78</u>  |
| F.O.S.   |          |             | ---          | <u>2,87</u>  |
| F.L.S.   |          |             |              | ---          |

Diagramm 6: Einzel- und Mittelwerte der Gangsystemfläche (in %)           

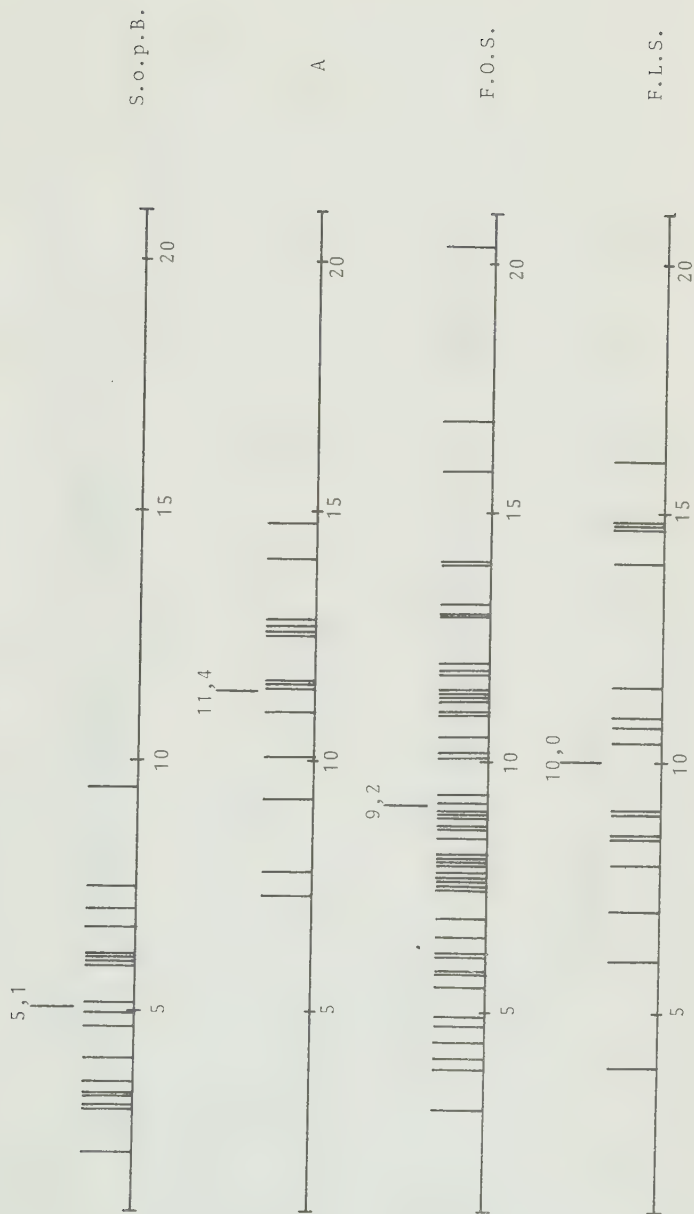


Diagramm 7: Einzel- und Mittelwerte der Acinusfläche (in %)

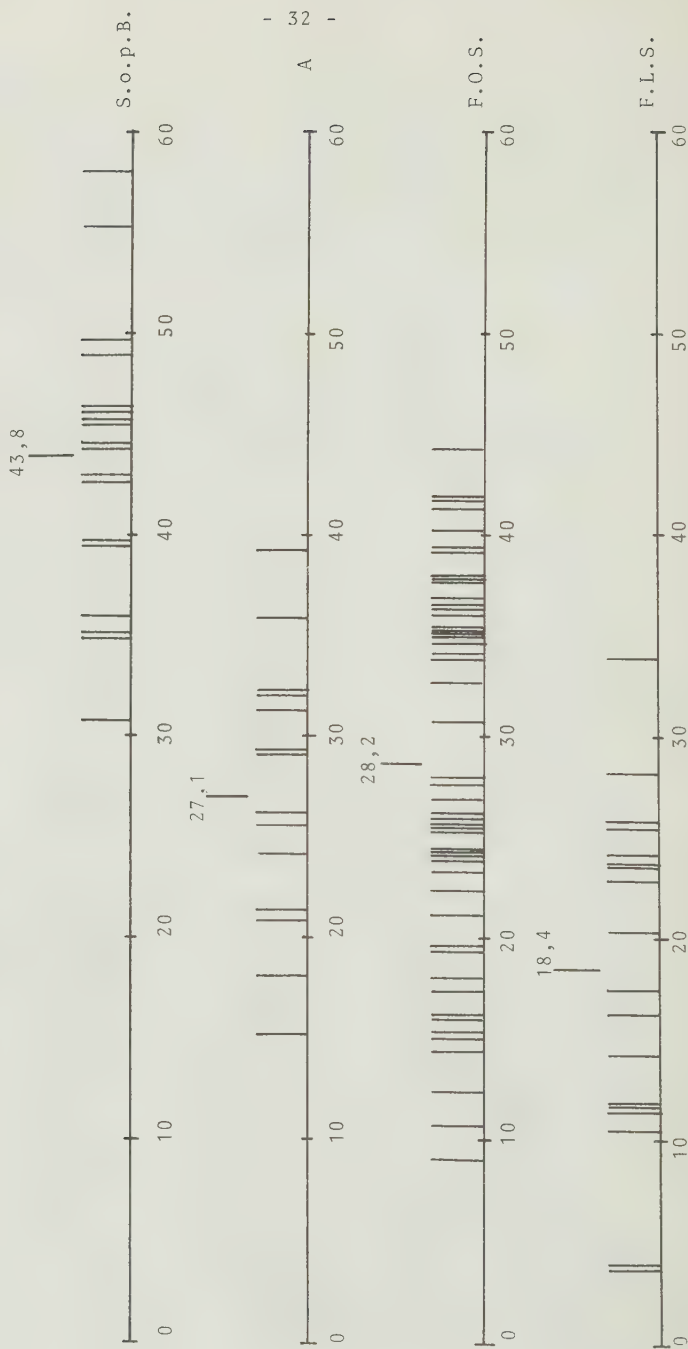
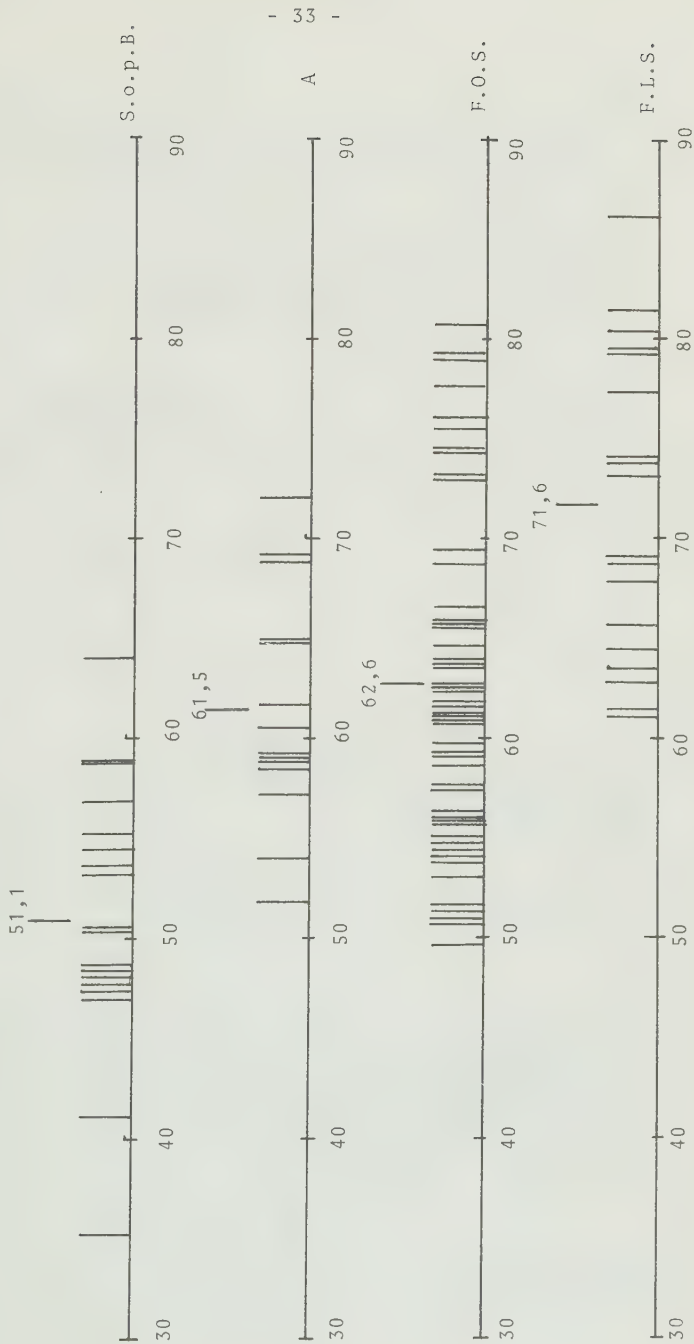


Diagramm 8: Einzel- und Mittelwerte des InterstitiumS(Fläche in Prozent)



Während sich in der Tabelle 7 signifikante Abweichungen der Mittelwerte nur jeweils zwischen den Speicheldrüsen ohne pathologischen Befund und den 3 anderen Gruppen ergeben (Signifikanz  $\alpha \leq 0,01$ ), unterscheiden sich in der darauffolgenden Aufstellung (Acinuswerte) zusätzlich die mittleren Werte von "fokal lymphozytären Sialadenitis" zu den jeweiligen der "Atrophie" und "fokal obstruktiven Sialadenitis" (Signifikanz  $\alpha \leq 0,01$ ).

Diese Ergebnisse mußten jedoch zum Teil eingeschränkt werden, da eine Varianzanalyse des Alters zwischen den 4 Gruppen ebenfalls ein signifikantes Ergebnis erbrachte (Signifikanz  $\alpha \leq 0,001$ ), und sich, wie oben beschrieben, im Laufe des Alters Veränderungen in den kleinen Speicheldrüsen ergeben. So lag das Durchschnittsalter der Patienten der 1. Gruppe (keine pathologischen Veränderungen) mit 34,8 Jahren deutlich unter den anderen mit Atrophie oder entzündlich veränderten Drüsen (62,3; 57,5 bzw. 62,3 Jahre).

Eine weitere Varianzanalyse, die als Kovariate das Alter einbezog, wurde durchgeführt. Dabei stellte sich heraus, daß sich die Mittelwerte des Gangsystems dann nicht mehr unter der 5%-Signifikanzgrenze unterscheiden (Signifikanz  $\alpha \leq 0,054$ ), während für die Acinusfläche (und Interstitium) noch weiterhin die Signifikanzschranke von  $\alpha \leq 0,001$  gilt.

Diese Ergebnisse sollen in den folgenden Diagrammen noch einmal verdeutlicht werden. Man erkennt, daß die Mittelwerte die oben aufgezeigten Unterschiede aufweisen, während sich die großen Wertebereiche der Standardabweichungen der einzelnen Gruppen stark überlappen, zum Teil sogar einschließen.

Diagramm 9: Mittelwerte und Standardabweichungen  
bei der Fläche des Gangsystems

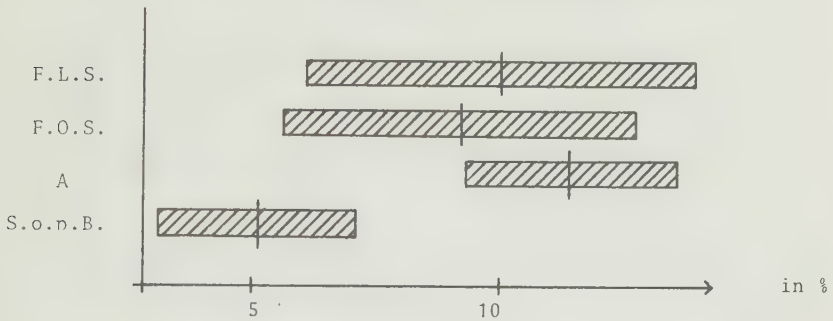


Diagramm 10: Mittelwerte und Standardabweichungen  
bei der Acinusfläche

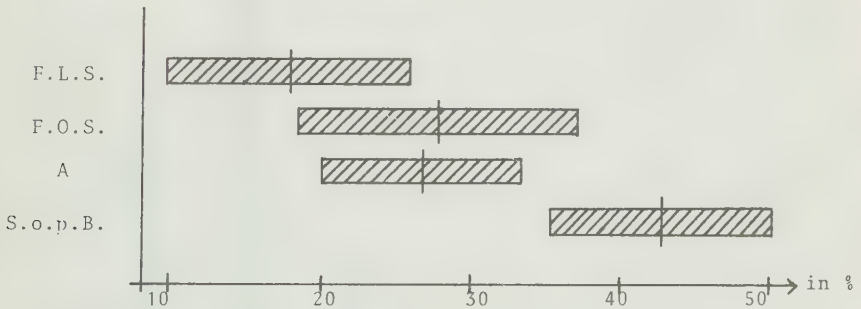
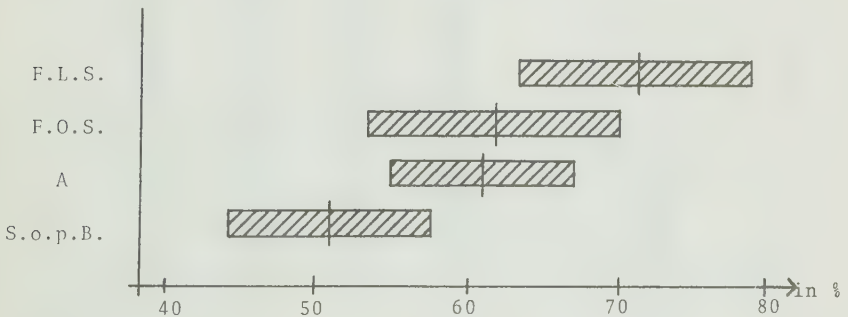


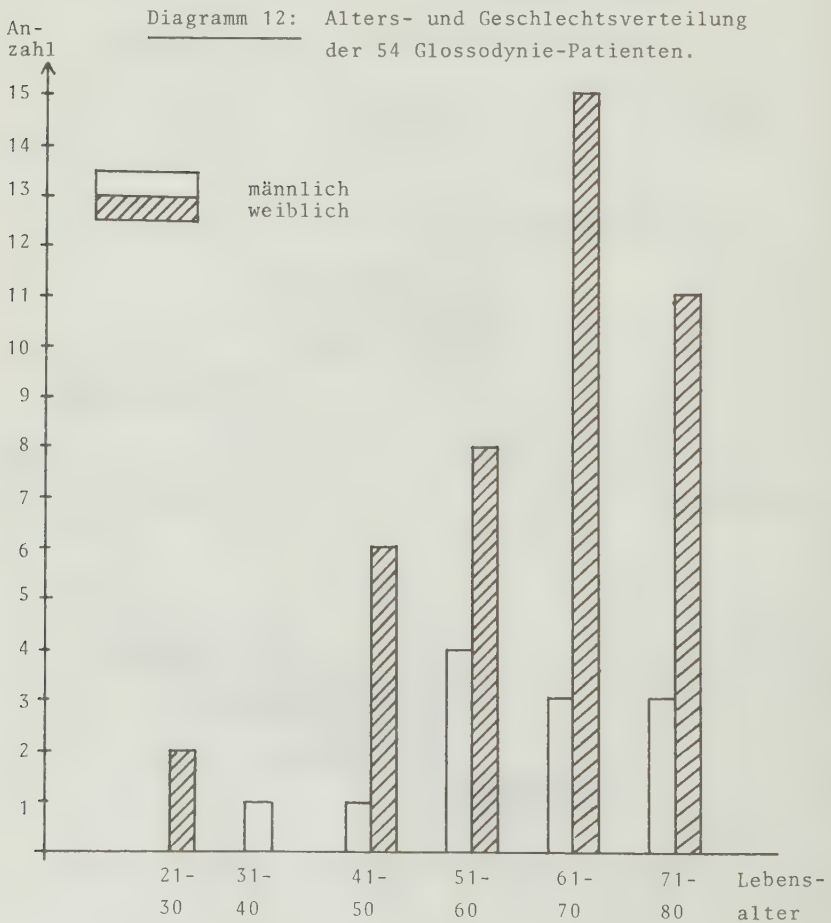
Diagramm 11: Mittelwerte und Standardabweichungen  
bei der Fläche des Interstitiums



## 2. Glossodynie

### 2.1. Alters- und Geschlechtsverteilung

Bei 54 Patienten war klinisch die Diagnose Glossodynie gestellt worden. Es betraf 12 Männer und 42 Frauen. Auffällig in beiden Gruppen ist die Häufung im höheren Lebensalter, wobei allen in 74 % der Fälle Frauen jenseits des 40. Lebensjahres den entsprechenden Beschwerdekomples angegeben hatten.



## 2.2. Histologische Befunde

Die histologischen Befunde der Lippenspeicheldrüsenbiopsien der Glossodyn timer-Patienten waren verteilt in allen 4 oben getrennten Untergruppen wiederzufinden. Eine Aufstellung zeigt Tabelle 9.

Tabelle 9: Histologische Befunde von Glossodyn timer-Patienten.

| Histologische Einteilung                  | Anzahl der Biopsiefälle |
|-------------------------------------------|-------------------------|
| SPEICHELDRÜSEN OHNE PATHOLOGISCHEN BEFUND | 8                       |
| ATROPHIE                                  | 11                      |
| FOKAL OBSTRUKTIVE SIALADENITIS            | 29                      |
| FOKAL LYMPHOZYTARE SIALADENITIS           | 6                       |
| Summe                                     | 54                      |

## 2.3. Vermessungsergebnisse

Dementsprechend lagen die Mittelwerte der Vermessungsanalyse von Glossodyn timer-Patienten ziemlich genau in Höhe der fast identischen Ergebnisse der Gruppen "Atrophie" und "fokal obstruktive Sialadenitis" und der anfangs erwähnten Gesamtmittelwerte (Vergleiche Tabelle 10).

Dabei variierten die Prozentzahlen der Gangstrukturenfläche zwischen 3,5 und 14,9 %, die der Acini zwischen 9,0 und 48,8 %, also in sehr großen Bereichen (Interstitium zwischen 48,0 und 80,5 %).

Tabelle 10: Übersicht über die Mittelwerte von Flächenvermessungen aller Präparate, den histologischen Gruppen Atrophie, fokal obstruktiver Sialadenitis und der Gruppe Glossodynie (die Standardabweichungen sind in Klammern angegeben).

|                        |       | Gangstruk-<br>turen in % | Acinus-<br>fläche in % | Inter-<br>stitium in % |
|------------------------|-------|--------------------------|------------------------|------------------------|
| Atrophie               | n= 14 | 11,4 (2,1)               | 27,1 (6,8)             | 61,5 (6,0)             |
| F.O.S.                 | n= 50 | 9,2 (3,5)                | 28,2 (9,4)             | 62,6 (8,6)             |
| Gesamtmit-<br>telwerte | n=100 | 8,8 (3,7)                | 29,1 (11,5)            | 62,1 (9,9)             |
| Glossodynie            | n= 54 | 9,7 (3,5)                | 27,8 (10,0)            | 62,5 (8,6)             |

### 3. Sjögren-Syndrom

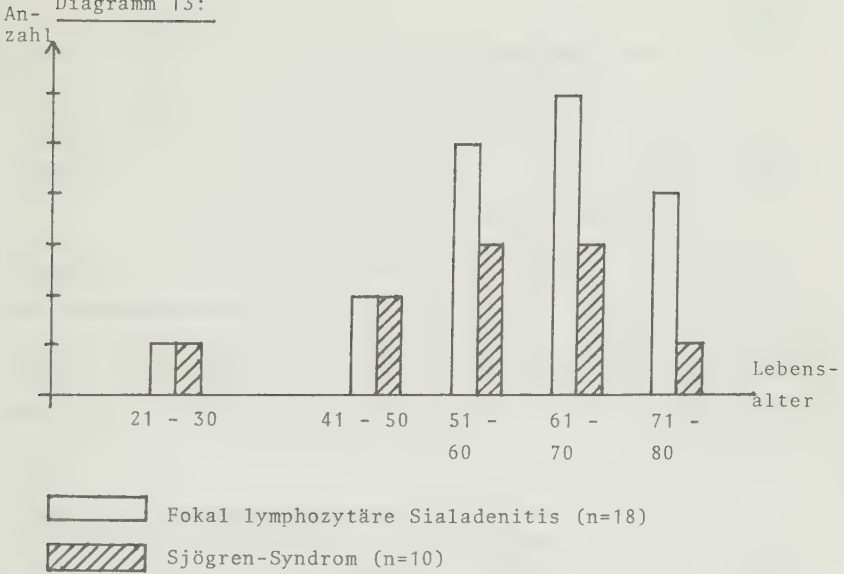
#### 3.1. Alters- und Geschlechtsverteilung

In der Gruppe der fokal lymphozytären Sialadenitis (n=18) waren 10 Fälle mit eindeutigem Sjögren-Syndrom enthalten, davon 1 männlicher und 9 weibliche Patienten. In den histologischen Befunden der Lippenspeicheldrüsen waren dabei durchgehend die Hinweise "sehr gut zum Sjögren-Syndrom passend" oder "Sjögren-Syndrom" zu finden.

Die anderen 8 Biopsien entstammten ausschließlich von Frauen (klinische Diagnose: 2 mal Sjögren-Syndrom, 6 mal Glossodynie). Histologisch wurden nur teilweise Hinweise wie "eventuell als beginnendes Sjögren-Syndrom zu deuten" oder "mit Sjögren-Syndrom bedingt vereinbar" gegeben.

Diagramm 13 gibt eine Übersicht über das Auftreten von fokal lymphozytären Sialadenitiden in Bezug auf das Alter der Patienten und den Anteil an Fällen mit eindeutigem Sjögren-Syndrom (Der eine männliche Patient ist in der Gruppe "61-70 Jahre" zu finden).

Diagramm 13:



### 3.2. Vermessungsergebnisse

Unterteilt man die Vermessungsergebnisse in die zwei Gruppen "eindeutiges Sjögren-Syndrom" (n=10) und die Restgruppe "fokal lymphozytäre Sialadenitis" (n=8), und vergleicht die Mittelwerte, so sind die Werte von Gangstrukturen und Acinusfläche mit 2,1 % bzw. 2,3 % in der ersten Gruppe bei größerer Streuung nur in geringem Maße kleiner als in der 2. Gruppe (Interstitium entsprechend größer).

Tabelle 11 gibt einen Überblick über die mittleren Vermessungswerte der eindeutigen Sjögren-Syndrom-Fälle im Vergleich zur Restgruppe mit fokal lymphozytärer Sialadenitis, sowie über die Gesamtdurchschnittsergebnisse (Die Standardabweichungen sind in Klammern angegeben).

Tabelle 11:

|                                                            |      | Gangstruk-<br>turen in % | Acinus-<br>fläche in % | Intersti-<br>tium in % |
|------------------------------------------------------------|------|--------------------------|------------------------|------------------------|
| Sjögren-Syndrom                                            | n=10 | 9,1 (4,3)                | 17,3 (10,1)            | 73,6 (8,9)             |
| Restgruppe mit<br>fokal lymphozytär-<br>er Sialadenitis    | n= 8 | 11,2 (3,0)               | 19,6 (5,3)             | 69,2 (6,0)             |
| Gesamtmittelwerte<br>fokal lymphozytär-<br>er Sialadenitis | n=18 | 10,0 (3,9)               | 18,4 (8,3)             | 71,6 (7,8)             |

### 3.3. Fokale Infiltrate

Es herrschen dichte, meist relativ umschriebene Infiltrate vor, die zentral nur aus Lymphozyten, am Rand zunehmend aus Plasmazellen bestehen (Greenspan 1974, Haneke 1981). Als fokales Infiltrat wurden Herde mit mindestens ca. 50 Zellen gewertet (Waterhouse und Donaich 1966). Die Unterteilung der Infiltratfoci in folgende 3 Gruppen erschien sinnvoll, da ihre Größe, und damit ihre Zellzahl variiert.

- a. Foci mit ca. 50 - 100 Infiltratzellen
- b. Foci mit ca. 100 - 1000 Infiltratzellen
- c. Foci mit über 1000 Infiltratzellen

Die Einschätzung der Zellzahl erfolgte in der unter Material und Methode beschriebenen Art und Weise.

In allen Präparaten wurde darüber hinaus eine mehr oder weniger dichte, diffuse Durchsetzung mit lymphozytären Infiltraten beobachtet. Bei den Fällen sehr dichtzelligen Auftretens wurde auf die Angabe von Foci zwischen ca. 50 - 100 Infiltratzellen verzichtet. Um Vergleiche zu ermöglichen, wurde die Zahl der ermittelten Herde auf eine Einheitsfläche von 4 mm<sup>2</sup> (Chisholm 1968, Greenspan 1974) umgerechnet, deshalb ergaben sich meist keine ganzzahligen Angaben.

Tabelle 12: Übersicht über die Anzahl der Infiltrat-foci in den Lippenspeicheldrüsen bei fo-kal lymphozytärer Sialadenitis in Bezug auf eine Einheitsfläche von 4 mm<sup>2</sup>.

| Eindeutiges Sjögren-Syndrom                  |             |                   |                 |
|----------------------------------------------|-------------|-------------------|-----------------|
|                                              | Foci > 1000 | Foci ca. 100-1000 | Foci ca. 50-100 |
| S.M.                                         | 1,4         | 2,2               | 0,7             |
| W.H.                                         | 1,9         | 4,7               | ---             |
| W.E.                                         | 0,5         | 2,3               | ---             |
| S.H.                                         | 0           | 2,2               | 1,6             |
| H.B.                                         | 1,2         | 2,5               | ---             |
| M.R.                                         | 4,6         | 1,5               | ---             |
| T.L.                                         | 3,6         | 5,6               | ---             |
| B.J.                                         | 0,6         | 1,9               | 0,6             |
| T.K.                                         | 2,2         | 2,2               | ---             |
| F.M.                                         | 0,9         | 3,0               | ---             |
| Fokal lymphozytäre Sialadenitis (Restgruppe) |             |                   |                 |
| A.H.                                         | 0           | 0                 | 4,8             |
| B.M.                                         | 0           | 0                 | 3,5             |
| K.M.                                         | 1           | 1                 | 1               |
| K.R.                                         | 0           | 1,2               | 1,2             |
| R.E.                                         | 0           | 0                 | 0               |
| W.M.                                         | 0           | 1                 | 2,1             |
| K.G.                                         | 0           | 0,4               | 0,9             |
| S.B.                                         | 0           | 1                 | 0               |

Tabelle 12 zeigt, daß nur in einem Fall von eindeutigen Sjögren-Syndrom kein Focus mit über 1000 Infiltratzellen in der Gesamtschnittfläche abzugrenzen war, während umgekehrt in den restlichen 8 Fällen mit fokal lymphozytärer Sialadenitis nur einmal ein Herd in dieser Größe auftrat. Auch bei entzündlichen Aggregaten von ca. 100 - 1000 Zellen zeigt sich ein deutliches zahlenmäßiges Übergewicht in der ersten Gruppe. In drei Schnitten der 2. Gruppe waren auch solche nicht zu finden. Dafür herrschten hier Foci der kleinsten Ordnung vor. In der Sjögren-Syndrom-Gruppe waren Herde zwischen ca. 50 und 100 Zellen wegen der oft anzutreffenden äußerst dichtzelligen diffusen Infiltrate meist nicht zu differenzieren.

#### 4. Biopsien bei Psychopharmaka-Therapie

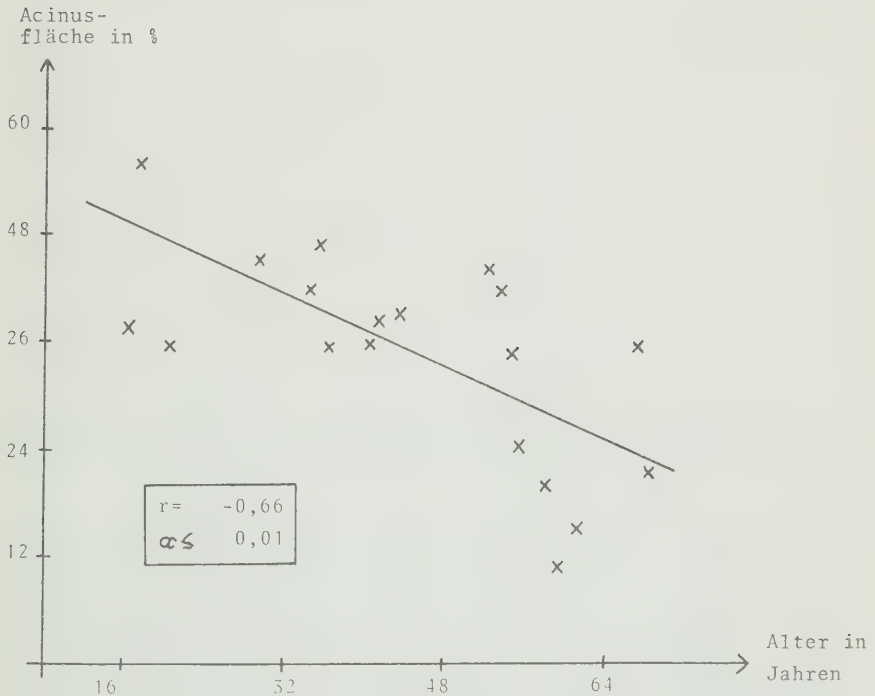
Bei 19 Patienten waren zur Therapie von psychischen Erkrankungen Psychopharmaka eingesetzt worden. Die klinischen Diagnosen entstammten hauptsächlich schizophrenen und depressiven Formenkreisen. 18 Patienten litten an Mundtrockenheit, einer an Hypersalivation. Das Durchschnittsalter wurde mit 44,1 Jahren errechnet.

Histologisch zeigten sich dreimal Speicheldrüsen ohne pathologischen Befund, einmal Atrophie ohne entzündliche Veränderungen und 15 mal eine fokal obstruktive Sialadenitis, die jedoch in vielen Fällen nur geringgradig ausgeprägt vorlag.

Die gemessenen Durchschnittswerte der 19 entsprechenden Präparate erbrachte 7,2 % Gangstrukturenfläche (Standardabweichung 3,8 %), 34,5 % Acinusfläche (Standardabweichung 11,5 %) und 58,3 % Interstitiumanteil (Standardabweichung 9,8 %).

Bei Vergleich von Alter und entsprechenden Aciruswerten (Diagramm 14) wurde ein Korrelationskoeffizient  $r = -0,66$  errechnet, das heißt, bei einer Fallzahl von 19 ließ sich statistisch ein Zusammenhang zwischen Alter und Fläche der sekretorischen Endstücke beschreiben. Dabei ist  $r$  bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit  $\alpha \leq 0,01$  signifikant von Null verschieden.

Diagramm 14: Zuordnung der Acinusfläche zum jeweiligen Alter der Patienten (n=19).



Da mehrere Neuroleptika und Antidepressiva im Verlauf der Therapie in unterschiedlicher Dosierung und Dauer verabreicht wurden, und beim Großteil der Fälle Medikamente beider Gruppen zur Anwendung kamen, lassen sich bei einer Fallzahl von n=19 nur schwer Rückschlüsse zwischen Therapie und Vermessungsergebnissen ziehen. Weil sich in anderen Ergebnissen zudem altersbedingte Veränderungen der kleinen Speicheldrüsen ergeben (siehe 1.4.1. !), ist eine Korrelation unmöglich.

Tabelle 13: Überblick über die verabreichten Medikamente

|                 | PRÄPARATENAME    | CHEMISCHE KURZBEZEICHNUNG<br>bzw. ZUSAMMENSETZUNG |
|-----------------|------------------|---------------------------------------------------|
| ANTIDEPRESSIVA  | Alival           | Nomifensin                                        |
|                 | Anafranil        | Clomipramin                                       |
|                 | Laroxyl          | Amitriptylin                                      |
|                 | Levothym         | Hydroxytryptophan                                 |
|                 | Limbatriol       | Amitriptylin +<br>Chlordiazepoxid                 |
|                 | Ludiomil         | Maprotilin                                        |
|                 | Noveril          | Dibenzepin                                        |
|                 | Quilonium retard | Lithiumcarbonat                                   |
|                 | Saroten retard   | Amitriptylin                                      |
|                 | Thombran forte   | Trazodon                                          |
|                 | Tolvin           | Mianserin                                         |
|                 | Vivalan          | Viloxazin                                         |
| NEUROLEPTIKA    | Dapotum          | Fluphenazin                                       |
|                 | Decentan         | Perphenazin                                       |
|                 | Haldol           | Haloperidol                                       |
|                 | Melleril retard  | Thioridazin                                       |
|                 | Neurocil         | Levomepromazin                                    |
|                 | Orap forte       | Pimozid                                           |
|                 | Truxal           | Chlorprothixen                                    |
| PARKINSONMITTEL | Akineton         | Biperiden                                         |
| SEDATIVUM       | Bellergal retard | Belladonna-Gesamt-<br>alkaloide +                 |
|                 |                  | Ergotamintartrat +<br>Phenobarbital               |

## DISKUSSION

Die Biopsie der kleinen Speicheldrüsen erweist sich bei organischen Speicheldrüsenenerkrankungen als sehr wertvoll (Haneke 1981). Dies gilt um so mehr, als dieses Gewebe leicht und routinemäßig unter Lokalanästhesie entnommen werden kann, ohne Gefahr der Fistelbildung oder von Nervenläsionen, wie es bei Parotisbiopsien gelegentlich beschrieben wird. In der Literatur findet bei Befundung der kleinen Speicheldrüsen vor allem die Entzündungszellinfiltration bei Vorliegen eines Sjögren-Syndroms besondere Berücksichtigung (Chisholm et al. 1968, Anderson et al. 1973, Davies et al. 1973, Greenspan et al. 1974, Tarpley et al. 1974, Daniels et al. 1975, Sapiro und Eisenberg 1978, Takeda 1980).

Luhn, Donath und Haneke machten 1981 erstmals quantitative Aussagen über die Parenchymstrukturen der Lippenspeicheldrüsen, gewonnen durch Vermessung einer ausgewählten Einheitsfläche von  $0,24 \text{ mm}^2$ . Weitere zahlenmäßige Ergebnisse wurden von Kazandjian et al. 1981 vorgestellt. Sie bestimmten mit Hilfe von Photographien den Kollagenanteil der kleinen Speicheldrüsen bei generalisierter Sklerodermie.

In dieser Studie wurde mit Hilfe eines M.O.P.-Systems und eines Lichtmikroskops mit Zeichentubus der Parenchymanteil von Gangstrukturen, sekretorischen Drüsenendstücken und des Interstitiums ermittelt. Dabei wurden im Gegensatz zu Luhn et al., die in Epon eingebettete, sehr kleine Drüsenanteile auswerteten, alle pro Präparat angeschnittenen Drüsen berücksichtigt.

Allgemein zeigte sich bei den Vermessungsergebnissen, daß hohe Werte von Acinusfläche mit niedrigen Werten an Gangstrukturenfläche korrelieren und bei erniedrigtem Prozentsatz an sekretorischen Endstücken die Gangfläche zunimmt. Dieses Ergebnis stimmt mit den Erfahrungen von Luhn et al. (1981) überein und konnte statistisch mit hoher Signifikanz gesichert werden. Die Zunahme der Gangfläche wird hauptsächlich verursacht durch Veränderungen, wie kugel- und sackförmige Ektasien, und Gangpro-

liferationen, die entsprechend dem pathologischen Acinusschwund zunehmen. Gleiche Beobachtungen wurden unter pathologischen Bedingungen (Entzündungen, Sekretabflußbehinderung, Strahleneinwirkung) in der Glandula parotis gemacht (Seifert und Donath 1976).

Die quantitative Analyse der Speicheldrüsenbiopsien ohne pathologischen Befund ergab die höchste durchschnittliche Acinusfläche von 43,8 %, während Luhn's Kontrollgruppe sogar 70,2 % aufwies. Dieser Unterschied beruht zum großen Teil auf den unterschiedlichen Meßverfahren. Während Luhn et al. einheitlich 0,24 mm<sup>2</sup> zur Ausmessung festlegten, wurde in der vorliegenden Studie die Fläche der gesamten angeschnittenen Drüsenkörper ermittelt. Da diese die bindegewebige Hülle und das zwischen den Einzelläppchen der Drüsen liegende Bindegewebe mit einschließt, ergibt sich ein vergleichsweise niedrigerer Prozentwert an Acinusfläche. Ebenso ergaben beide Studien für diese Gruppe die niedrigsten Gangstrukturenwerte (5,1 % bzw. 9,3 % bei Luhn).

Mit zunehmenden Lebensalter tritt eine mäßige Acinusreduzierung ein. Dieser Trend von 55,6 % im 2. Lebensjahrzehnt auf 39,1 % im 6. Lebensjahrzehnt ließ sich statistisch unter dem 1 %-Niveau bestätigen. Die geringe Zunahme der Gangstrukturenfläche im selben Zeitraum ließ sich statistisch zwar nicht absichern, korreliert aber mit dem oben erwähnten Ergebnis, daß bei abnehmender Fläche der Acini die der Ausführungsgänge zunimmt. Luhn et al. beschreiben diese Tendenz der Acinusreduzierung in der Kontrollgruppe von 78 % im 4. auf 57 % im 7. Lebensjahrzehnt. Auch in der Glandula parotis wurden Alterswandlungen mit Schwund von Drüsenendstücken festgestellt, ein Ersatz des vorhandenen Raumes mit Fettgewebe (Seifert 1966) konnte in den kleinen Speicheldrüsen jedoch nicht gefunden werden.

Nahezu identische Vermessungsergebnisse fanden sich in den Gruppen "Atrophie" und "fokal obstruktive Sialadenitis" mit 27,1 % bzw. 28,2 % bei den Acinusflächen und 11,4 % bzw. 9,2 % bei den Gangwerten (Interstitium 61,5 % bzw. 62,2 %). Eine fokal obstruktive Sialadenitis war die häufigste Entzündungs-

form in den Lippenbiopsien und lag in der Hälfte der Fälle vor. Beide Gruppen zeigten ebenfalls eine signifikante Korrelation zwischen zunehmenden Alter und abnehmender Acinusfläche. Da das Erscheinungsbild einer Atrophie als Folge einer abgelaufenen fokal obstruktiven Sialadenitis angesehen werden kann (Haneke 1981), könnte diese Korrelation Ausdruck einer im Alter zunehmend häufiger auftretenden fokal obstruktiven Sialadenitis und des daraus resultierenden Acinusschwundes sein. Für diese Annahme spricht weiterhin, daß das Durchschnittsalter der Patienten, bei denen in den kleinen Speicheldrüsen keine pathologischen Veränderungen gefunden wurden, mit 34,8 Jahren signifikant niedriger liegt, als das von "fokal obstruktiver Sialadenitis" und "Atrophie" (62,3 bzw. 57,7 Jahre). Auch in der Glandula submandibularis wurde ein gehäuftes Auftreten fokal obstruktiver Sialadenitiden im Alter nachgewiesen (Scott 1976).

Eine Verbindung Alter - Acinusrückgang trifft nicht zu für die Fälle mit fokal lymphozytärer Sialadenitis. Sie ist diejenige Entzündungsform mit den ausgeprägtesten und einschneidendsten Drüsenveränderungen, was sich im Vermessungswert der Acinusfläche von nur 18,4 % niederschlägt (Interstitium 71,6 %). Die Gangstrukturenfläche lag trotz des hohen Acinusrückganges mit 10 % etwas niedriger als in der Atrophiegruppe (11,4 %).

In der Literatur werden lymphoplasmozytäre Zellakkumulationen als charakteristischer morphologischer Hinweis auf ein Sjögren-Syndrom gewertet, denn nach Angaben mehrerer Autoren kommen derartige Infiltratfoci normalerweise in den kleinen Speicheldrüsen nicht vor (Chisholm et al. 1970, Davies et al. 1973, Greenspan et al. 1974). Bei der Beurteilung solcher Foci in 10 Fällen mit Sjögren-Syndrom zeigte sich, daß hier das Auftreten von großen Herden überwiegt. Nur in einem Präparat war kein Focus mit über 1000 Infiltratzellen auszumachen, während umgekehrt in den restlichen 8 Präparaten mit fokal lymphozytärer Sialadenitis nur einmal ein Herd in dieser Größenordnung auftrat. Auch bei entzündlichen Aggregaten von ca. 100 - 1000 Zellen war ein zahlenmäßiges Übergewicht bei den Sjögren-Syndrom-Fällen zu finden. Auffällig war hier die zusätzlich oft

anzutreffende dichte diffuse Infiltration (auf eine Differenzierung von Herden zwischen 50 und 100 Zellen wurde dann verzichtet).

Bei Umrechnung der Focuszahl auf eine in der Literatur übliche Einheitsfläche von  $4 \text{ mm}^2$  ergeben sich bei den Sjögren-Syndrom-Fällen zwischen 2,5 und 9,2 Zellakkumulationen, was sich mit den Angaben von Greenspan et al. 1974 (zwischen 1 und 12 Foci/  $4 \text{ mm}^2$ ), Daniels et al. 1975 (zwischen 0 und 12 Foci/  $4 \text{ mm}^2$ ) und Davies et al. 1973 (zwischen 0 und 8 Foci/  $4 \text{ mm}^2$ ) vereinbaren läßt. Die bei Greenspan und Daniels auftretende Zahl 12 ist eine festgesetzte Zahl für Biopsien mit vielen, zum Teil konfluierenden Foci, die, wenn aufgetreten, in dieser Studie zu den Herden über 1000 Infiltratzellen gerechnet wurden. Takeda stellte 1980 in 80 % von Sjögren-Biopsien mehr als 1 - 2 Foci fest, machte jedoch keine flächenbezogenen Angaben.

Viele Autoren berichten, daß das Sjögren-Syndrom hauptsächlich bei Frauen im postklimakterischen Alter auftritt (Chisholm und Mason 1968, Brands et al. 1969, Cummings 1971, Akin et al. 1975, Seifert und Donath 1976, Sapiro und Eisenberg 1978). So waren in den vorliegenden 10 Fällen 9 Frauen betroffen, davon waren 8 älter als 40 Jahre. Ob es sich in den restlichen 8 Fällen, alles Frauen jenseits des 50. Lebensjahres, mit 1 bis 4,6 hauptsächlich kleineren Infiltratherden um Frühformen des Sjögren-Syndroms handelt, die mit den übrigen klinischen Untersuchungsmethoden noch nicht zu erfassen sind, kann nicht beantwortet werden.

Die Durchschnittsvermessungswerte der 10 Biopsien mit Sjögren-Syndrom unterscheiden sich nur unwesentlich von denen der restlichen 8 Präparate mit fokal lymphozytärer Sialadenitis. So ergab sich bei einer Acinusfläche von 17,3 % nur ein um 2,3 % niedrigerer Wert (Luhn et al. ermittelten bei einer Patienten-Gruppe mit Sjögren-Syndrom ebenfalls ihren niedrigsten Wert von 21,6 %). Dieses Ergebnis überrascht zunächst, da bei verstärktem Auftreten von großen Infiltratfoci (und diffuser Infiltration) in den einzelnen Läppchen ein überaus starker Rückgang der Drüsenendstücke zu beobachten war. Hier dürfte allerdings die Meßmethode (das ganze angeschnittene Speicheldrüsenengewebe wurde analysiert) nivellierend auf das Ergebnis

eingewirkt haben, da sowohl die Drüsen, als auch die einzelnen Läppchen ungleichmäßig stark von der Infiltration befallen sind (Greenspan et al. 1974, Akin et al. 1975, Takeda 1980, Haneke 1981). So lagen die Vermessungswerte der Acinusfläche bei zwei Fällen besonders schwerer fokaler lymphozytärer Sialadenitis, bei denen alle angeschnittenen Läppchen stark betroffen waren, bei nur etwa 4,3 %.

74 % der 54 Patienten mit der Diagnose Glossodynien waren Frauen jenseits des 40. Lebensjahres (Glick et al. 1976, Haneke 1980). Diesem Beschwerdekomples läßt sich im Gegensatz zum Sjögren-Syndrom kein bestimmtes histologisches Erscheinungsbild zuordnen. 8 Speicheldrüsenschnitte waren ohne pathologischen Befund, 11 mal herrschte das Bild einer Atrophie vor, und fokal obstruktive, fokal lymphozytäre Sialadenitiden lagen 24 bzw. 6 mal vor. Dies erscheint verständlich, da es sich um keine organische Krankheit, sondern meist um ein vieldeutiges Krankheitssymptom auf dem Boden einer psychiatrischen Erkrankung handelt (Haneke 1980). Dementsprechend lagen die Vermessungswerte dieser Präparate (Acinusfläche 17,8 %, Gangstrukturen 9,7 %, Interstitium 62,5 %) in unmittelbarer Nähe der durchschnittlichen Ergebnisse aller 100 vermessenen Biopsien (Acinusfläche 29,1 %, Gangstrukturen 8,8 %, Interstitium 62,1 %). Auch das Ergebnis von Luhn et al. für Glossodynien-Patienten lag bei der Acinusfläche mit 44,1 % etwa in der Mitte der Werte von Kontrollgruppe und "Sjögren-Syndrom" (70,2 % bzw. 21,6 %). Für die Gangstrukturen wurden bei Sjögren-Syndrom und Glossodynien 14,6 bzw. 13,0 % angegeben. Die vorliegende Studie weist mit 9,1 % bzw. 9,7 % ebenso fast identische Größen auf.

Bei 19 Patienten im Alter zwischen 17 und 67 Jahren (Durchschnittsalter 44,1 Jahre) waren Psychopharmaka zur Therapie einer psychiatrischen Erkrankung eingesetzt worden. Da eine Vielzahl von Neuroleptika und Antidepressiva, meist vermischt und in unterschiedlicher Dosierung und Dauer verabreicht worden sind, und sich zudem allgemein altersabhängige Drüsen-

veränderungen ergeben haben, ist eine Korrelation zu den Vermessungswerten unmöglich. Bezeichnend ist jedoch, daß auch bei diesen 19 Fällen die Acinusfläche im Alter mit hoher Signifikanz abnimmt. Scheinbar hat also die Gabe von Psychopharmaka auf Parenchymveränderungen keinen Einfluß oder zumindest sind diese Einwirkungen zu gering, als daß sie Altersveränderungen deutlich überlagern könnten.

Auffällig ist auch, daß in den entsprechenden 19 Präparaten keine fokal lymphozytäre Sialadenitis gefunden wurde. Dreimal zeigten die kleinen Speicheldrüsen keine pathologischen Veränderungen auf, einmal Atrophie und 15 mal eine oft mäßige fokal obstruktive Sialadenitis. Dementsprechend ergab sich bei den Durchschnittsvermessungswerten eine relativ hohe Acinusfläche von 34,5 % und mit 7,2 % ein relativ geringer Gangwert (Interstitium 58,3 %). Obwohl bei den 19 Schnitten verhältnismäßig oft eine fokal obstruktive Sialadenitis festgestellt wurde, ist, wie oben angedeutet, eine Korrelation Psychopharmaka - fokal obstruktive Sialadenitis mehr als fraglich. Einleuchtender erscheint, daß diese hier oft nur mäßig ausgeprägte Form der Entzündung hervorgerufen wird durch verstärkte mechanische Irritation, der Lippen- und Mundschleimhaut, besonders bei "Befeuchtungsversuchen", durch die Zunge bei Mundtrockenheit ausgesetzt ist.

Eine Varianzanalyse, welche die Mittelwerte der vier histologisch eingeteilten Gruppen überprüfte, ergab für Gangsystem und Acinusfläche (und deshalb auch für Interstitium) signifikante Unterschiede. Diese bestehen für das Ausführungsgangsystem nur jeweils zwischen den Drüsen ohne pathologischen Befund (5,1 %) und den anderen drei Gruppen (11,4 %, 9,2 %, 10,0 %). Bei den mittleren Ergebnissen der Acinusfläche zeigen sich sowohl zwischen den als "normal" befundeten Drüsen (43,8 %) gegenüber den drei "pathologischen" Gruppen signifikante Unterschiede, als auch zwischen den fokal lymphozytären Sialadenitiden (18,4 %) zu Atrophie und fokal obstruktiver Sialadenitis (27,1 % bzw. 28,4 %).

Da die kleinen Speicheldrüsen Altersveränderungen unterliegen, wurde das Durchschnittsalter der Gruppen als Kovariate in eine weitere Analyse eingebracht. Beim Gangsystem ergaben sich für die Mittelwerte der histologischen Gruppen jetzt keine statistisch signifikanten Unterschiede mehr, weiterhin jedoch für Acinusfläche und Interstitium.

Es lassen sich also Unterschiede der Mittelwerte statistisch signifikant beschreiben, jedoch überlappen sich die Einzelvermessungswerte in den vier Gruppen, besonders bei den drei Einteilungen mit pathologischen Veränderungen, erheblich. Selbst die Wertebereiche der Standardabweichungen überschneiden sich stark, ja schließen sich zum Teil sogar ein.

Die Methode der vorliegenden histometrischen Vermessung der Biopsien kleiner Lippenspeicheldrüsen hat daher für die Diagnostik eines Sjögren-Syndroms oder gar einer Glossodynie keinerlei Bedeutung. Allein der zeitliche Aufwand für die Vermessung wäre nicht zu rechtfertigen. Schnellere und bessere Hinweise auf das Vorliegen eines Sjögren-Syndroms ergeben sich aus der Betrachtung der entzündlichen Infiltrationen, wobei sich eine sichere Diagnose jedoch erst im fortgeschrittenen Stadium der Krankheit stellen läßt. Dann beherrschen große Infiltratherde das histologische Bild, und nur wenige Acini sind noch zu erkennen. Ob es sich bei den restlichen 8 Biopsieschnitten mit weniger, hauptsächlich kleineren Infiltratfoci, um eine Frühform des Sjögren-Syndroms handelt, kann nicht beantwortet werden. Im Gegensatz zur Glossodynie bleibt der Wert der Lippendrüsenbiopsie für die Diagnostik des Sjögren-Syndroms unbestritten, auch wenn die übrigen Untersuchungsmöglichkeiten unerläßlich sind.

Die Vermessung ist jedoch eine geeignete Methode, Altersumwandlungen der kleinen Speicheldrüsen zu beschreiben. Scheinbar wird der nicht entzündliche leichte Rückgang des Acinusgewebes im Alter zunehmend überlagert von dann häufiger auf-

tretenden fokal obstruktiven Sialadenitiden, deren Ausmaße bis hin zum Bild einer Atrophie zunehmen können. Demnach wäre ein gewisses Maß an Entzündung in den kleinen Speicheldrüsen durchaus als "physiologisch" zu werten. Hier könnte zur besseren Klärung eine Studie mit einer größeren Anzahl von Biopsien von gesunden Personen aller Altersschichten angefertigt werden.

## ZUSAMMENFASSUNG

Die Vermessung von 100 Biopsien der kleinen Speicheldrüsen der Unterlippe erbrachte folgende Ergebnisse:

- Die gemessenen Werte liefern keinen Beitrag für die Diagnose eines Sjögren-Syndroms oder gar einer Glossodynie. Während jedoch besonders große lymphoplasmazytäre Herde charakteristisch für das Vorliegen eines Sjögren-Syndroms sind, läßt sich dem Beschwerdekomples Glossodynie kein bestimmtes histologisches Erscheinungsbild zuordnen.
- Die Durchschnittsvermessungswerte von Gangsystem, Acinus- und Interstitiumfläche der histologischen Gruppen "Speicheldrüsen ohne pathologischen Befund", "Atrophie", "fokal obstruktiver Sialadenitis" und "fokal lymphozytärer Sialadenitis" unterscheiden sich zum Teil zwar signifikant, da jedoch eine große Streubreite der Werte vorliegt, überschneiden sich schon ihre Wertebereiche der Standardabweichungen.
- Im Laufe des Alters nimmt die Acinusfläche bei Speicheldrüsen ohne pathologischen Befund leicht ab, die Fläche des Gangsystems nimmt mit reduzierter Acinusfläche zu. Auch in den Gruppen "Atrophie" und der am häufigsten beobachteten Entzündungsform "fokal obstruktive Sialadenitis" läßt sich eine signifikante Abnahme der Acinusfläche im Alter aufzeigen. Zwischen diesen drei Gruppen können fließende Übergänge gesehen werden, scheinbar treten im Alter fokal obstruktive Sialadenitiden häufiger auf. Ein gewisses Maß an Entzündung in den kleinen Speicheldrüsen ist daher eventuell als "physiologisch" anzusehen. Die einschneidenste Entzündungsform ist die fokal lymphozytäre Sialadenitis. Hier wurden die niedrigsten Acinuswerte gemessen, eine Korrelation zwischen Alter und Acinusrückgang ist nicht mehr festzustellen.
- Eine Psychopharmaka-Behandlung zeigt keine erkennbaren Eingriffe in diese Abhängigkeit Alter - Acinusrückgang und scheint nicht Ursache von fokal obstruktiver Sialadenitis zu sein.

LITERATURVERZEICHNIS

- ALBEGGER K. W., MÖLLER O., ALBEGGER CH.:  
Morphometrische Untersuchungen des physiologischen Sekretionszyklus' der Glandula parotis der Ratte.  
Mikroskopie (Wien) 33, 142 - 147 (1977)
  
- AKIN R.K., KRELLER A.J., WALTERS P.J., TRAPANI J.S.:  
Sjögren's syndrome.  
J. Oral Surg. 33, 27 - 33 (1975)
  
- ANDERSON L.G., TARPLEY T.M., TALAL N., CUMMINGS R.O.,  
WOLF R.O., SCHALL G.L.:  
Cellular - versus - humoral autoimmune responses to  
salivary gland in Sjögren's syndrome.  
Clin. exp. Immunol. 13, 335 - 342 (1973)
  
- BRANDS TH., SCHNEPPER E., WANNENMACHER M.:  
Sjögren-Syndrom und Speicheldrüsenveränderungen.  
Dtsch. Zahn, - Mund - und Kieferheilk. 53, 226 - 233  
(1969)
  
- CAHN L.R.:  
A milder type of Sjögren's syndrome.  
Oral Surg. 23, 25 - 28 (1967)
  
- CALMAN H.I., REIFMANN S.:  
Sjögren's syndrome.  
Oral Surg. 21, 158 - 167 (1966)
  
- CHISHOLM D.M., MASON D.K.:  
Labial salivary gland biopsy in Sjögren's disease.  
J. clin. Path. 21, 656 - 660 (1968)
  
- CHISHOLM D.M., WATERHOUSE J.P., MASON D.K.:  
Lymphocytic sialadenitis in the major and minor glands:  
a correlation in postmortem subjects.  
J clin. Path. 23, 690 - 694 (1970)

- CRAWFORD J.M., TAUBMANN M.A., SMITH D.J.:  
Minor salivary glands as a major source of secretory immunoglobulin A in the human oral cavity.  
Science 190, 1206 (1975)
- CUMMINGS N.A.:  
Sjögren's syndrome - newer aspects of research, diagnosis and therapy.  
Ann. Intern. Med. 75, 937 - 950 (1971)
- DANIELS T.E., SILVERMAN S., MICHALSKI J.P., GREENSPAN J.S., SYLVESTER R.A., TALAL N.:  
The oral component of Sjögren's syndrome.  
Oral Surg. 39, 875 - 885 (1975)
- DAVIES J.D., BERRY H., BACON P.A., ISSA M.A., SCHOFIELD J.J.:  
Labial sialadenitis in Sjögren's syndrome and in Rheumatoid Arthritis.  
J. Path. 109, 307 - 314 (1973)
- DAWES C., WOOD C.M.:  
The contribution of oral minor mucous gland secretions to the volume of whole saliva in man.  
Arch. Oral Biol. 18, 337 - 342 (1973)
- DONATH K.:  
Die Sialadenose der Parotis. Ultrastrukturelle, klinische und experimentelle Befunde zur Sekretionspathologie.  
Veröffentlichungen aus der Pathologie 103.  
Fischer, Stuttgart 1976
- DONATH K., SEIFERT G.:  
Immunologische und immunpathologische Reaktionen der Speicheldrüsen.  
Allergologie 3, 110 - 121 (1981)
- DONATH K., SEIFERT G.:  
Ultrastruktur und Pathogenese der myoepithelialen Sialadenitis  
Virchows Arch. Abt. A Path. Anat. 356, 315 - 329 (1972)

- EISENBUD L., PLATT N., STERN M., D'ANGELO W., SUMNER P.:  
Palatal biopsy as a diagnostic aid in the study of  
connective tissue diseases.  
Oral Surg. 35, 642 - 648 (1973)
- GLICK D., BEN ARYEH M., GUTMAN D., SZARGEL R.:  
Relation between idiopathic glossodynia and salivary  
flow rate and content.  
Int. J. Oral Surg. 5, 161 - 165 (1976)
- GREENSPAN J.S., DANIELS T.E., TALAL N., SYLVESTER R.A.:  
The histopathology of Sjögren's syndrome in labial  
salivary gland biopsies.  
Oral Surg. 37, 217 - 229 (1974)
- HANEKE E.:  
Psychische Aspekte der Glossodynie.  
Dtsch. med. Wschr. 103, 1302 - 1305 (1978)
- HANEKE E.:  
Zungen- und Mundschleimhautbrennen. Klinik- Differential-  
diagnose- Ätiologie-Therapie.  
Hanser, München - Wien 1980
- HANEKE E.:  
Über die diagnostische Aussage von Biopsien der kleinen  
Lippenspeicheldrüsen bei Mundtrockenheit.  
Dtsch. Z. Mund- Kiefer- Gesichts - Chir. 5, 26 - 29 (1981)
- HORNSTEIN O.P.:  
Veränderungen der Haut und Mundschleimhaut bei rheuma-  
tischen Erkrankungen.  
Eular, Basel 1980
- HORNSTEIN O.P.:  
Chronische Mundtrockenheit - klinische und therapeutische  
Probleme  
Dtsch. Z. Mund- Kiefer- Gesichts- Chir. 5, 14 - 20 (1981)

- KAZANDJIAN S., FIESSINGER J.N., MIGNOT J., VAYSSAIRAT M., CAMILLERI J.P., HOUSSET E.:  
Quantification de la sclérose des glandes salivaires labiales au cours de la sclérodermie généralisée.  
Nouv. Presse Méd. 10, 317 - 323 (1981)
- KIRSTEIN R.:  
Krankheiten der Lippen- und Mundschleimhaut.  
In: Berendes J., Link R., Zöllner F.: Hals- Nasen- Ohren- heilkunde in Praxis und Klinik, Bd. 3, Thieme Stuttgart, 1968
- LOEW D.:  
Die Einordnung des Symptoms Mundtrockenheit in die psychiatrische Diagnostik von Depressionen.  
Psychiat. Neurol., Basel 151, 366 - 378 (1966)
- LUHN J.P., DONATH K., HANEKE E.:  
Veränderungen der Lippenspeicheldrüsen bei Glossodynie.  
Pathohistologische und morphometrische Analyse.  
HNO (Berl.) 29, 10 - 16 (1981)
- PLATTIG K.-H.:  
Sinnesphysiologische und neurovegetative Regulation im Bereich der Mundschleimhaut.  
In: O.P. Hornstein: Entzündliche und systemische Erkrankungen der Mundschleimhaut, S. 17 - 34, Thieme Stuttgart 1974
- REINFELDT M., TRANKLE U.:  
Signifikanztabellen statistischer Testverteilungen  
R. Oldenburg-Verlag, München - Wien, 1976
- SACHS L.:  
Angewandte Statistik, Planung und Auswertung; Methode und Modelle.  
Springer, Berlin - Heidelberg - New York, 1974
- SAPIRO S.M., EISENBERG E.:  
Sjögren's syndrome (Sicca complex)  
Oral Surg. 45, 591 - 599 (1978)

- SCOTT J.:  
The incidence of focal chronic inflammatory changes in human submandibular salivary glands.  
J. Oral Path. 5, 334 - 346 (1976)
- SEIFERT G.:  
Die Mundspeicheldrüsen  
In: Doerr W., Uehlinger E.: Spezielle pathologische Anatomie, Bd. 1, Springer, Berlin - Heidelberg - New York, 1966
- SEIFERT G.:  
Wangenschwellungen bei Speicheldrüsenentzündungen.  
HNO. 27, 119 - 228 (1979)
- SEIFERT G., DONATH K.:  
Die Morphologie der Speicheldrüsenenerkrankungen.  
Arch. Oto. Rhino. Laryng. 213, 111 - 208 (1976)
- TAKEDA Y.:  
Histopathological studies of the labial salivary glands in patients with Sjögren's syndrome.  
Part 1: Light microscopic study.  
Bull. Tokyo Med. Dent. Univ. 27, 9 - 25 (1980)
- TARPLEY TH.M., ANDERSON L.G., WHITE C.L.:  
A minor salivary gland involvement in Sjögren's syndrome.  
Oral Surg. 37, 64 - 74 (1974)
- WATHERHOUSE J.P., DONAICH I.:  
Postmortem prevalence of focal lymphocytic adenitis of the submandibular salivary gland.  
J. Path. Bact. 91, 53 - 64 (1966)
- WOLPERT E., JUNG F., MIDDELHOFF H.D., DIEGLER T.:  
Zur Behandlung medikamentös bedingter Mundtrockenheit bei psychiatrischen Patienten - Eine kontrollierte Vergleichsstudie.  
Fortschr. Neurol. Psychiat. 48, 224 - 233 (1980)

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. E. HANEKE für die Überlassung des Themas sowie für die allzeit bereitwillige und freundliche Unterstützung während der Arbeit.

Für die statistische Beratung und Auswertung gebührt mein Dank Herrn Dr. C. Duhme und Herrn Dr. med. A. Schönberger. Schließlich bedanke ich mich herzlich bei Frl. Claudia Leberkern für die Abfassung des Manuskripts.

Die vorliegende Arbeit wurde mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgesellschaft (Ha 1039) erstellt.



L E B E N S L A U F

Name: WILHELM, Gerhard Josef

Geburtsdatum: 24. Februar 1956

Geburtsort: Hohenberg an der Eger

Eltern: Karl Wilhelm, geb. 21.02.1921  
Landwirt und  
Else Wilhelm, geb. 20.10.1930  
Hausfrau

Familienstand: ledig

Schulbildung: 1962 - 1967 Besuch der Volksschule  
in Hohenberg/ Eger  
1967 - 1976 Besuch des Gymnasiums  
in Selb  
1976 Erlangung der Allgemeinen  
Hochschulreife am Gymnasium  
in Selb.

Wehrdienst: Von Juli 1976 bis September 1977  
in Regensburg bzw. Starnberg.

Studium: Studium der Zahnmedizin an der  
Friedrich-Alexander-Universität  
Erlangen-Nürnberg von Oktober 1977  
bis Dezember 1982.  
August 1978: naturwissenschaftliche  
Vorprüfung.  
April 1980: Zahnärztliche Vor-  
prüfung.  
Dezember 1982: Zahnärztliche Prüfung.





